

Aus der Chirurgischen Klinik B der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. Bircks

Pulsatile und nicht pulsatile Koronarperfusion am flimmernden
Herzen
– Ein Beitrag zur Myokardprotektion –

Habilitationsschrift
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung der venia legendi vorgelegt von

Reiner Körfer
1979
—

Aus der Chirurgischen Klinik B der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. W. Bircks

Pulsatile und nicht pulsatile Koronarperfusion am flimmernden
Herzen

– Ein Beitrag zur Myokardprotektion –

Habilitationsschrift

der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung der venia legendi vorgelegt von

Reiner Körfer

1979

Das Buch ist Eigentum der Universitätsbibliothek
Leiden

Die Bibliothek ist eine der ältesten und reichsten
in Europa



Die Bibliothek ist eine der ältesten und reichsten
in Europa

Leiden, 1871

	Seite
A: <u>Problemstellung</u>	3
B: <u>Einleitung und Literaturübersicht</u>	5
I. Pulsatile und nicht pulsatile Perfusion	5
II. Regelung der Durchblutung des Herzens	8
III. Kammerflimmern in der offenen Herzchirurgie	10
C: <u>Methodik</u>	12
I. Versuchsanordnung und Versuchsablauf	12
II. Messungen, Registrierungen, Untersuchungen	18
III. Versuchstiere	24
IV. Pulsatile Pumpe	25
V. Statistik	30
D: <u>Ergebnisse</u>	31
I. Durchblutung	31
II. Koronarer Gefäßwiderstand	33
III. Sauerstoffverbrauch	35
IV. Lactatstoffwechsel	37
V. Hämatologische Untersuchungen	39
VI. Enzyme	41
VII. Wassereinlagerung ins Myokard (Oedementwicklung)	43
VIII. Untersuchungen zur myokardialen Dehnbarkeit	47
IX. Licht- und elektronenmikroskopische Befunde	52
E: <u>Diskussion</u>	67
F: <u>Zusammenfassung</u>	104
G: <u>Abkürzungen</u>	109
H: <u>Literaturverzeichnis</u>	110
I: <u>Danksagung</u>	137

A: Problemstellung

Es liegen nur wenige Untersuchungen über den Einfluß einer pulsatilen Koronarperfusion auf die Durchblutung und den Stoffwechsel des flimmernden Herzens in der Literatur vor. WAKABAYASHI u. Mitarb. führten erstmalig entsprechende experimentelle Untersuchungen durch, wobei sie eine deutlich bessere protektive Wirkung der pulsatilen im Vergleich zur nicht pulsatilen Koronarperfusion fanden.

HABAL u. Mitarb. konnten bei ähnlicher Versuchsanordnung im Wesentlichen diese Ergebnisse bestätigen. Dagegen fanden SALERNO u. Mitarb. sowie MOORES u. Mitarb. (1977) - bei allerdings deutlich kürzerer Versuchsdauer - keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich beider Perfusionsmethoden beim flimmernden Herzen. Zu erwähnen bleibt schließlich noch eine kürzlich erschienene Arbeit von CIARDULLO u. Mitarb. (1978), in der nachgewiesen wird, daß distal einer kritischen Koronararterienstenose beim flimmernden Herzen nur durch eine pulsatile Koronarperfusion eine ausreichende Myokardprotektion angenommen werden darf.

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß einer mehrstündigen pulsatilen mit dem einer mehrstündigen nicht pulsatilen Koronarperfusion auf das isolierte,

Digitized by the Internet Archive
in 2026

nicht hypertrophierte, flimmernde Hundemyokard verglichen werden. Damit soll ein Beitrag zur Klärung der klinisch wichtigen Fragestellung geliefert werden, ob durch eine pulsatile Perfusion des flimmernden Myokards eine bessere Myokardprotektion erzielt werden kann als durch die bisher in der Klinik übliche nicht pulsatile.

B: Einleitung und Literaturübersicht

I. pulsatile und nicht pulsatile Perfusion

In der Literatur liegen zahlreiche Untersuchungen über die Bedeutung eines pulsierenden arteriellen Druckes für die Durchblutung und für die Funktionstüchtigkeit verschiedener Organe vor (HAMEL; HOOKER; SSENTJURIN; PARSONS u. MCMaster; MCMASTER u. PARSONS; KOHLSTAEDT u. PAGE; DE LANGEN, 1958, 1959; WILKENS u. Mitarb.; ATTINGER; KENNER). Die mitgeteilten Ergebnisse werden jedoch in ihrer physiologischen Bedeutung unterschiedlich interpretiert. Einig sind sich die meisten Untersucher darin, daß eine rhythmische Durchblutung für die optimale Organfunktion notwendig ist (MILNOR). Die Entwicklung verschiedener Perfusionsapparaturen und Pumpen sowie ihrer Modifikation bis hin zur Herz-Lungenmaschine gestatten es seit Ende des letzten Jahrhunderts, experimentelle wie klinische Vergleichsuntersuchungen zwischen einer pulsatilen und einer nicht pulsatilen Perfusion hinsichtlich ihres Einflusses auf die Organprotektion durchzuführen (JACOBJ, 1890, 1995; EMBLEY u. MARTIN; ISSEKUTZ; DALE u. SCHUSTER; GIBBS; BARCROFT; DE BAKEY; BJÖRK; SEWELL u. GLENN; DALTON u. Mitarb., 1965; MOORES u. Mitarb., 1971; CIARDULLO u. Mitarb., 1976). Dementsprechend sind zahlreiche Publikationen erschienen, in denen die Vorteile der pulsatilen gegenüber der nicht pulsatilen Ganzkörper-

bzw. isolierten Organperfusion mehr oder weniger stichhaltig beschrieben werden (HALLEY u. Mitarb.; NAKAJAMA u. Mitarb.; GIRON u. Mitarb.; MANY u. Mitarb., 1967, 1968; SHEPARD u. KIRKLIN; JACOBS u. Mitarb.; TRINKLE u. Mitarb., 1969, 1970; PAQUET; HELD u. Mitarb.; MATSUMOTO u. Mitarb.; WRIGHT u. SANDERSON; GERMAN u. Mitarb., 1972; MUKHERJEE u. Mitarb.; DUNN u. Mitarb.; CIARDULLO u. Mitarb., 1978; TAYLOR u. Mitarb.).

Die pulsatile Perfusion soll sich danach übereinstimmend vor allem positiv auf die Mikrozirkulation, auf die Regelung des Gefäßtonus sowie auf den Zellstoffwechsel auswirken und schließlich einen nicht unerheblichen Einfluß auf den Lymphfluß der Organe besitzen.

Andere Untersucher finden jedoch keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Perfusionsmethoden in Bezug auf die Organprotektion. Sie stellen fest, daß auch bei einer adäquaten nicht pulsatilen Perfusion die Funktion der untersuchten Organe qualitativ gewährleistet ist (GOODYER u. GLENN; RITTER; EAD u. Mitarb.; WESELOWSKI u. Mitarb.; DALTON u. Mitarb.; MANDELBAUM u. Mitarb.; ANABTAWI u. Mitarb.; VASKO u. Mitarb.; BOUCHER u. Mitarb.; STEED u. Mitarb.).

Die Diskrepanz der Untersuchungsergebnisse kann unter anderem damit erklärt werden, daß die mit den verschiedenen Apparaturen und Pumpen erzielten pulsatilen Drucke, insbesondere was Blutdruckprofil und -amplitude angeht, sehr unterschiedlich und nicht vergleichbar sind. Im idealen Fall müßte die experimentell erzeugte pulsatile Blutdruckkurve das Profil einer physiologischen Aortendruckkurve besitzen. Untersuchungen mit pulsatiler Perfusion bei sinusförmigen Druckablauf sowie Druckkurven mit zu steilem Druckanstieg und -abfall sind unter Umständen nicht geeignet, Aussagen über ein so komplexes Geschehen zu machen.



II. Regelung der Durchblutung des Herzens

Im Vergleich zu allen anderen Organen nimmt der Herzmuskel bezüglich seiner Durchblutung eine Sonderstellung ein.

Außer durch intravasale Mechanismen (arterio-venöser Druckgradient, metabolische Autoregulation) wird die Koronardurchblutung auch durch extravasale Komponenten des Koronarwiderstandes beeinflusst (LOCHNER, 1971). Hierzu zählen neben der systolischen Druckentwicklung im Herzen die Herzfrequenz, der enddiastolische Druck und die Druckanstiegsgeschwindigkeit (RAFF). Beim schlagenden Herzen wirkt der ansteigende und abfallende intramurale Druck in zweifacher Hinsicht auf die Durchblutung: er hemmt auf der einen Seite den koronaren Einstrom und fördert auf der anderen Seite durch Massagewirkung den koronar-venösen Ausstrom. Die rhythmische Ventrikelkontraktion sorgt für einen pulsierenden Blutstrom in den Herzkranzgefäßen und zwar unabhängig davon, ob in der Aorta ein pulsatiler oder nicht pulsatiler Blutstrom vorhanden ist (LITTLEFIELD u. Mitarb.; GREGG u. FISHER; BECKER u. Mitarb.; MAVROUDIS).

Durch Induktion von Kammerflimmern - wie es oft bei

Operationen am Herzen geschieht - fällt die extravasale Komponente des Gefäßwiderstandes teilweise aus. Bei gleichbleibenden übrigen Bedingungen kann es dann durch die druckkontrollierten, volumengesteuerten Rollerpumpen der Herz-Lungenmaschine zu einer relativen Überperfusion und damit zu einer Schädigung des Myokards kommen. Andererseits ist eine volumenmäßig unzureichende Perfusion nicht in der Lage, den beim flimmernden Herzen - verglichen mit einem stillgestellten oder leerschlagenden Herzen - erhöhten Sauerstoffbedarf (HOFFMEISTER u. Mitarb.) zu gewährleisten. Daraus kann sich unter Umständen eine irreversible Kontraktur des Myokards entwickeln, eine Veränderung, die unter dem Namen " stone-heart " bekannt geworden ist (LITWAK u. Mitarb.; COOLEY).

III. Kammerflimmern in der offenen Herzchirurgie

Zur Vermeidung von Luftembolien wurde das elektrisch induzierte Kammerflimmern im Rahmen der offenen Herzchirurgie erstmals von SENNING (1952) sowie von GLENN u. SEWELL vorgeschlagen. Grundlage dieser Empfehlung waren tierexperimentelle Untersuchungen, in denen die " Unschädlichkeit " dieser Methode für das Herz per se nachgewiesen werden konnte.

Über die erste erfolgreiche, klinische Anwendung induzierten Kammerflimmerns berichteten GLENN u. Mitarb. im Jahre 1960. Sie nannten als wesentliche Vorteile des Verfahrens die Möglichkeit, ungestört am stillgelegten Herzen operieren zu können, die Vermeidung der Koronarischämie und die Verhütung von Luftembolien. Das Kammerflimmern wurde dabei durch einen Wechselstrom mit einer Spannung bis zu 8 Volt erzielt.

Viele Jahre hindurch blieb induziertes Kammerflimmern mit erhaltener kontinuierlicher - also nicht pulsatiler - Durchblutung der Koronararterien, gewährleistet durch die überall verwendeten Rollerpumpen in der Herz-Lungenmaschine, eine bevorzugte weil relativ sichere Methode für Operationen am offenen Herzen.

REIS u. Mitarb. zeigten, daß die kontinuierliche Anwendung eines Fibrillatorstroms am Herzen sich ungünstig auf die Ventrikelfunktion und den myokardialen Stoff-

wechsel auswirkte. Der gleiche Erstautor erklärte dann später anlässlich einer Diskussion, daß dieser ungünstige Effekt wahrscheinlich wohl auf die Anwendung von hochgespanntem Wechselstrom (high-voltage alternating current, AC) zur Erzielung des Kammerflimmerns zurückzuführen gewesen sei, und daß bei der Anwendung rechteckiger Gleichstromimpulse (Square-wave direct current DC) diese Verschlechterungen nicht aufgetreten seien.

Die Beobachtung der Entwicklung subendokardialer, hämorrhagischer Nekrosen sowohl klinisch (NAJAFI u. Mitarb.) als auch tierexperimentell (GHIDONI u. Mitarb.) führten dazu, daß das Verfahren des induzierten Kammerflimmerns teilweise in Mißkredit geriet und an vielen Zentren nicht mehr angewendet wurde.

BECKER u. Mitarb.; BUCKBERG u. HOTTENROTT fanden in neueren umfangreichen Versuchen, daß elektrisch induziertes Kammerflimmern vor allem den koronaren Blutfluß erhöht, den Sauerstoffbedarf des Myokards steigert und die Kontraktilität des Myokards verschlechtert. Diese Ergebnisse blieben nicht unwidersprochen. Zuletzt haben BAIRD u. Mitarb.; GROVER u. Mitarb. sowie COX u. Mitarb. sowohl aufgrund experimenteller als auch klinischer Studien auf die Ungefährlichkeit des elektrisch induzierten Kammerflimmerns hingewiesen, wenn bestimmte Voraussetzungen, insbesondere ein adäquater Perfusionsdruck erfüllt sind (BRAZIER u. Mitarb., 1977).

C: Methodik

I. Versuchsanordnung und Versuchsaufbau

Zur Lösung der Fragestellung wurde die Versuchsanordnung von WAKABAJASHI u. Mitarb. teilweise übernommen und modifiziert. Dabei handelt es sich um eine Perfusion des sich in situ befindlichen isolierten Herzens (Abb. 1).

Die Koronarperfusion selbst wurde über eine Durchströmung der Aortenwurzel erzielt. In gleicher Weise wird auch bei den meisten Eingriffen im Rahmen der klinischen Herzchirurgie die Koronarperfusion durchgeführt. Damit erschien eine praxisnahe Versuchsanordnung gegeben, zumal gleichzeitig ebenfalls die Herz-Lungenmaschine für die Perfusion der übrigen Organe benutzt wurde.

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch die intravenöse Injektion von 3 - 5 mg/kg Körpergewicht Thiobutabarbital-Natrium¹⁾. Nach Relaxierung des Tieres mit 2 mg Pancuroniumbromid²⁾ wurde ein endotrachealer Tubus eingeführt und die Narkose mit einem Gemisch aus Lachgas und Sauerstoff im Verhältnis 1 : 1 unter Zusatz von 0,5 Vol % Brom-chlortrifluoräthan³⁾ mit Hilfe eines Engström-Respirators bis zum Übergang auf

1) Inactin^R, Hersteller: BYK-GULDEN, Konstanz

2) Pancuronium^R, Hersteller: ORGANON/TEKNIKA, München

3) Halothan^R, Hersteller: HOECHST, Frankfurt

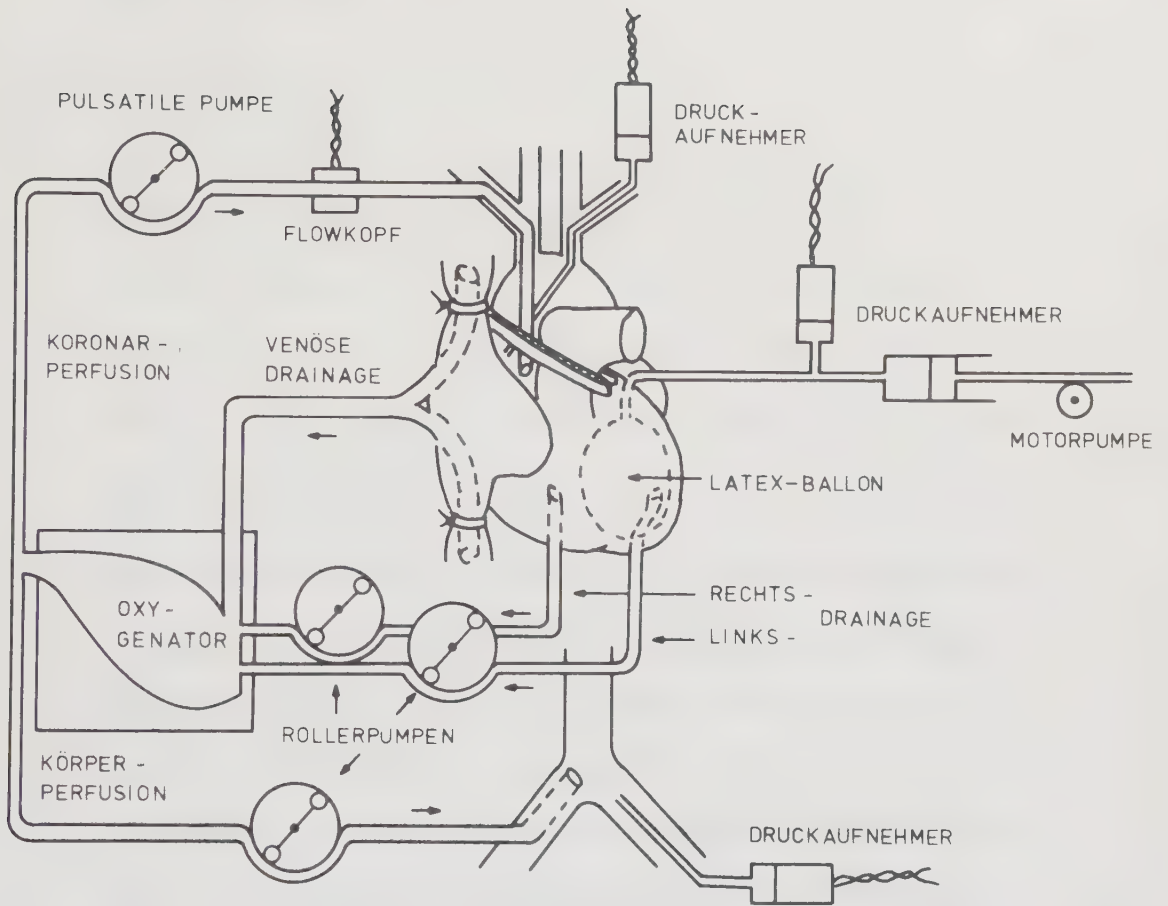


Abb. 1: Versuchsanordnung zur Perfusion des in situ isolierten Herzens

die extrakorporale Zirkulation fortgesetzt. Während der EKZ wurde das Tier je nach Bedarf mit Pancuroniumbromid relaxiert, die Narkose wurde durch Zugabe von 0,5 Vol % Brom-chlor-trifluoräthan in den Oxygenator unterhalten.

Die Freilegung des Herzens erfolgte in 25 Fällen über eine mediane Sterno- und Perikardiotomie. In 5 weiteren Fällen wurde der Zugang über eine rechtsseitige antero-laterale Thorakotomie im 4. Interkostalraum gewählt. Extraperikardial erfolgte dann zunächst die Unterbindung der Vena azygos und das Anschlingen der Hohlvenen mittels Nabelschnurbändchen.

Nach Heparinisierung der Tiere (3 mg/kg Körpergewicht) erfolgte der Anschluß der Herz-Lungenmaschine durch Kanülierung der oberen und unteren Hohlvene über getrennte Stichinzisionen vom rechten Vorhof aus zur venösen Drainage sowie die Kanülierung der rechten Arteria iliaca externa zur Aufrechterhaltung des arteriellen Systemkreislaufs nach Ausschaltung des Herzens.

Eine wahlweise pulsatil und nicht pulsatil arbeitende Rollerpumpe wurde mit Hilfe eines 70 cm langen starren Synthetik-Schlauches¹⁾ an dessen Spitze eine speziell gebogene Aortenkanüle aufsteckte, über den rechten Truncus brachiocephalicus an die Aorta ascendens angeschlossen.

1) Tygon^R, S 50 HL, 1/4 inch,
Hersteller: NORTON COMPANY, USA

Nach Füllung des Oxygenators (Gas-Dispersions-Oxygenator mit eingebautem Wärmeaustauscher, " Optiflo " ¹⁾, mit 35 ml/kg Körpergewicht Ringer-Lactat-Lösung und Entlüftung des Systems wurde die extrakorporale Zirkulation begonnen. Durch Verschieben der venösen Katheter in die Hohlvenen und Abdichtung derselben durch Anziehen der als Tourniquets benutzten Nabelschnurbändchen ergab sich ein totaler kardiopulmonaler Bypass, dessen Perfusionsvolumen bei $2,4 \text{ l/min} \cdot \text{m}^2$ Körperoberfläche bei normothermen Versuchsbedingungen konstant gehalten wurde. Der Oxygenator wurde mit einem Gemisch aus Sauerstoff und Kohlendioxyd in einem Verhältnis von 97 : 3 begast. Abweichungen des Säure-Basen-Haushaltes wurden sofort korrigiert. Der Sauerstoffpartialdruck des arteriellen Blutes lag immer über 100 mm Hg, der des Kohlendioxyds um 40 mm Hg. Der pH-Wert bewegte sich zwischen 7,3 und 7,5.

Zur Entlastung des rechten Ventrikels und um Koronarsinusblut für laborchemische Untersuchungen zu gewinnen wurde je ein Drainage-Katheter (Vent) in den rechten Vorhof und in den rechten Ventrikel über Stichinzisionen vorgeschoben. Der linke Ventrikel wurde ebenfalls durch einen über die Spitze gelegten Drainage-Katheter vollständig entlastet.

1) Hersteller: COBE LABORATORIES, München

Die Koronararterien wurden mit Hilfe einer pulsatischen bzw. nicht pulsatischen Pumpe perfundiert, die über eine Kanüle im peripher unterbundenen rechten Truncus brachiocephalicus angeschlossen war.

Der Ausschluß des Herzens von der übrigen Durchblutung des aortalen Systems erfolgte durch die Abklemmung der Aorta hinter dem Abgang des rechten Truncus brachiocephalicus sowie durch die Abklemmung des Stamms der Arteria pulmonalis. Das rechte Herz hatte damit keine Möglichkeit mehr, sein Blut in die Lungenstrombahn zu entleeren.

Durch einen wenige Sekunden andauernden Gleichstromimpuls (4 - 6 Volt, Unterbrecherfrequenz $50 \cdot \text{min}^{-1}$), der über eine dem linken Ventrikel anliegende Flächenelektrode appliziert wurde, wurde Kammerflimmern erzielt. Bei drohender spontaner Defibrillation wurde der Gleichstromimpuls wiederholt.

Der koronare Perfusionsdruck in beiden Versuchsreihen wurde auf einen Mitteldruck von 80 mm Hg eingestellt. In der pulsatischen Gruppe wurde die Pumpenschlagfrequenz auf $100 \cdot \text{min}^{-1}$ über die Versuchsdauer festgesetzt.

Bei den 12 Versuchen, bei denen zusätzlich Untersuchungen über Dehnbarkeitsänderungen des linken Ventrikels

durchgeführt wurden, wurde vor dem Abklemmen der Aorta und Arteria pulmonalis in 7 Fällen ein Latex-Ballon über eine gesonderte Stichinzision an der Spitze in den linken Ventrikel vorgeschoben; in 5 Fällen wurde der Ballon transatrial nach Eröffnung des linken Vorhofs parallel zum Sulcus interatrialis über die Mitralklappe in den Ventrikel eingelegt. In den letzteren Fällen wurden die Mitralklappe und die Vorhofinzision im Anschluß an dieses Manöver durch Naht verschlossen.

Die Zeit von der Narkoseeinleitung bis zur ersten Messung betrug etwa 2 1/2 Stunden, daran schlossen sich 4 Stunden isolierter Koronarperfusion an. Es wurde kein Fremdblut verwendet. Die Tiere wurden nach Versuchsende durch Abstellen der Herz-Lungenmaschine getötet.

II. Messungen, Registrierungen, Untersuchungen

Der koronare Perfusionsdruck wurde in der Aortenwurzel (Druckaufnehmer: MILLAR-TIP-Manometer PC 760), die Koronardurchblutung mit Hilfe eines elektromagnetischen Flußkopfes (STATHAM SP 2202), der sich am Zuführungsschlauch für die Koronardurchblutung befand, gemessen. Der linksventrikuläre Druck wurde über einen Druckaufnehmer (MILLAR-TIP-Manometer PC 760), der vom linken Vorhof aus transmitral in den linken Ventrikel vorgeschoben war, gemessen, desgleichen erfolgte die Messung des peripheren arteriellen Druckes sowie des zentral-venösen Druckes über Kanülen, die in die linke Arteria und Vena femoralis vorgeschoben waren und die mit Druckaufnehmern (STATHAM P 23 GB für den arteriellen Druck und STATHAM P 23 BB für den venösen Druck) verbunden waren. Die Drucke und der Koronarfluß wurden auf einen 8-Kanalschreiber (GOULD-BRUSH) fortlaufend registriert. Mit diesem Schreiber wurde ebenfalls bis zum Einsetzen des Kammerflimmerns das EKG des Versuchstieres aufgezeichnet.

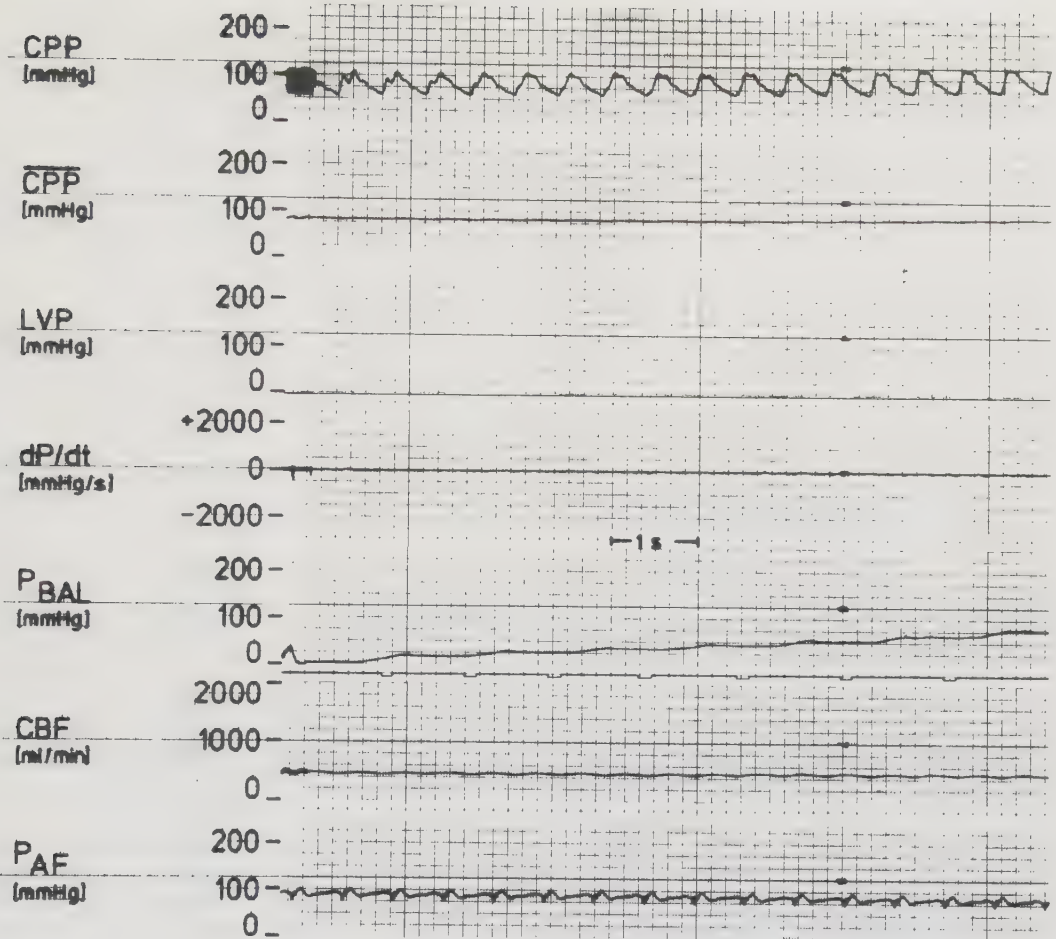
Die arteriellen Blutgase, der Sauerstoff- und Lactatgehalt des arteriellen und Coronarsinusblutes, Hämatokrit, Hämoglobin, Plasmahämoglobin sowie einige

Enzyme (CK-MB, CK, LDH, α -HBDH) wurden stündlich mit Hilfe der klinisch üblicherweise verwendeten Methoden bestimmt.

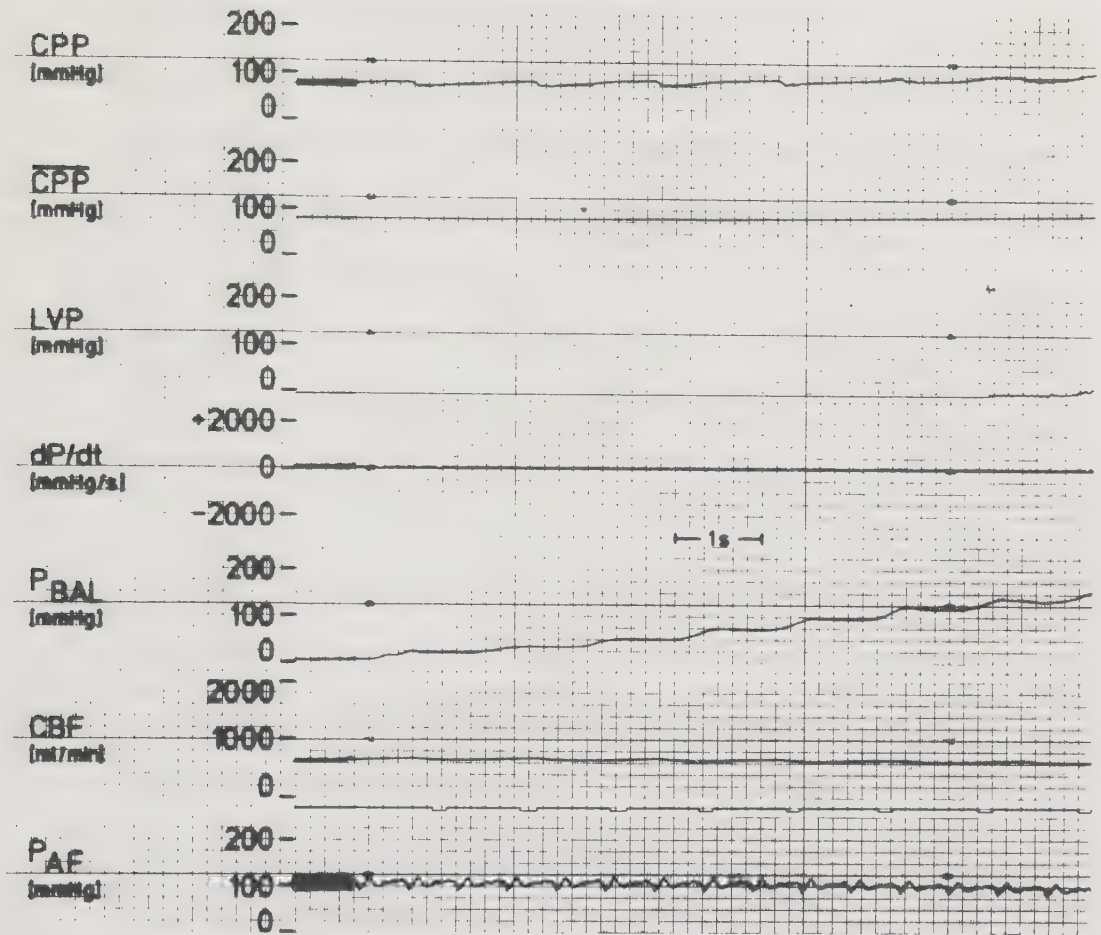
Untersuchungen zur Dehnbarkeitsänderung des linken Ventrikels erfolgten ebenfalls stündlich durch stufenweise Füllung des intraventrikulär eingelegten Latex-Ballons mit physiologischer Kochsalzlösung und simultaner Druckregistrierung innerhalb des Ballons. Die Abb. 2 (a + b) zeigt eine Originalregistrierung bei pulsatil und nicht pulsatiler Perfusion.

Nach Versuchsende wurden 14 Herzen entnommen, gewogen, in einem Trockenschrank bei einer Temperatur von 100° C über mindestens 72 Stunden getrocknet und erneut gewogen. Dieses Verfahren diente der Bestimmung des Wassergehaltes des Myokards (SALISBURY u. Mitarb., 1960).

Die Herzen von jeweils 2 Hunden aus beiden Versuchsgruppen wurden licht- und elektronenmikroskopisch sowie morphometrisch untersucht. Zu diesem Zweck erfolgte unmittelbar nach Versuchsende die Fixation der Herzen durch kontinuierliche Durchströmung der Kranzarterien mit 2,25 %iger Glutaraldehyd-Lösung für 10 Minuten bei einem Druck von 80 mm Hg. Das Glutaraldehyd war mit 0,1 m-Phosphat-Puffer versehen, der pH-Wert be-



bb. 2 a: Pulsatile Koronarperfusion: Druckanstieg im links intraventrikulär eingelegten Latexballon (P_{BAL}) bei stufenweiser Füllung mit physiologischer Kochsalzlösung
(CPP: koronarer Perfusionsdruck; $\overline{CPP}$: mittlerer koronarer Perfusionsdruck; LVP: linksventrikulärer Druck; CBF: koronarer Blutfluß; P_{AF} : Druck in der A. femoralis)
(Originalregistrierung)



bb. 2 b: Nicht pulsatile Koronarperfusion: Druckanstieg im links intraven-
trikulär eingelegten Latexballon (P_{BAL}) bei stufenweiser Füllung
mit physiologischer Kochsalzlösung
(CPP: koronarer Perfusionsdruck; $\overline{CPP}$: mittlerer koronarer Perfu-
sionsdruck; LVP: linksventrikulärer Druck; CBF: koronarer Blutfluß
 P_{AF} : Druck in der A. femoralis)
(Originalregistrierung)

trug 7,3, die Osmolarität lag bei 360 mosmol. Nach der Fixation wurden die Herzen durch einen horizontalen Schnitt ca. 2 cm unterhalb der Herzbasis in zwei Teile zerlegt. Von dieser Schnittebene wurden die Gewebeproben an definierten Stellen entnommen. Die Gewebswürfel von etwa 1 mm Kantenlänge für die Elektronenmikroskopie stammten aus den inneren Schichten der rechten Kammerwand im Bereich der Herzkante, aus der Mitte des Kammerseptums und aus den mittleren Wandschichten der Seitenwand der linken Herzkammer. Gewebsstücke für die Lichtmikroskopie umfaßten die gesamte Dicke der Kammerwände bzw. des Septums und wurden in Würfeln von ca. 2 cm Länge in unmittelbarer Nachbarschaft entnommen. Weiterhin wurden für morphometrische Untersuchungen Gewebswürfel von ca. 2 mm Kantenlänge aus den epikardnahen und endokardnahen Schichten der seitlichen rechten und linken Kammerwand ausgeschnitten.

Die Myokardstücke für die Lichtmikroskopie wurden in üblicher Weise in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Hämotoxylin-Eosin gefärbt.

Die Gewebeproben für die Elektronenmikroskopie wurden in 1 %iger Osmium-Tetroxid-Lösung für eine Stunde nachfixiert, in der aufsteigenden Alkoholreihe ent-

wässert und im Epon eingebettet (LUFT). Drei Blöckchen von jeder Entnahmestelle wurden ultradünn geschnitten, in Bleicitrat und Uranyl-Acetat nachkontrastiert und elektronenmikroskopisch untersucht (Elmiskop 101 ¹⁾).

Die Gewebeproben für die morphometrische Untersuchung wurden in gleicher Weise entwässert und in Epon eingebettet. Von drei Blöckchen jeder der pro Herz 4 Entnahmestellen wurden Semidünnschnitte angefertigt und nach RICHARDSON gefärbt. Insgesamt wurden also 12 Semidünnschnitte pro Herz morphometrisch ausgewertet. Mit 250-facher Vergrößerung wurde pro Schnitt an 5 repräsentativen Stellen mit Hilfe eines Planquadrates ²⁾ an jeweils 100 Punkten Myokard bzw. Interstitium registriert, d.h. in jedem Herzen wurden 6 000 Punkte bei der morphometrischen Untersuchung erfaßt.

1) Hersteller: SIEMENS, Erlangen

2) Integrations-Stichplattenrevolver,
Hersteller: LEITZ, Oberkochen

III. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 30 Bastard-Hunden beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 23 und 50 kg durchgeführt. 12 Versuche dienten der Erstellung der Methodik und der Überprüfung der Reproduzierbarkeit von Versuchsabläufen. 18 Versuche, 10 in der pulsatilen Gruppe und 8 in der nicht pulsatilen Gruppe, wurden für die Fragestellung ausgewertet.

IV. Pulsatile Pumpe

Als pulsatile Pumpe wurde eine modifizierte Rollerpumpe ¹⁾ benutzt. Ein besonders konstruierter Motor erlaubt eine schnelle Beschleunigung des Pumpenkopfes und damit einen steilen Anstieg der Druckkurve.

Durch ein zusätzliches Triggergerät ¹⁾ (Abb. 3) **wird hierbei** die rhythmische Form der Pulsation erzielt, wobei das Gerät selbst entweder vom EKG des Versuchstieres (synchronisierte Pulsation) oder durch einen eingebauten Simulator gesteuert wird. Das Triggergerät erlaubt es, Frequenz, Amplitude und Pulsationsdauer variabel einzustellen. Mit Hilfe dieser Regelungsmöglichkeiten gelang es, ein dem physiologischen Druckablauf in der Aorta angenähertes Profil zu erzeugen, wenngleich zu beobachtende zusätzliche Wellenbewegungen im Kurvenprofil (sog. Schlupf) die Unvollkommenheit des Gerätes demonstrierten (Abb. 4 a). Wie aus der Originalregistrierung ersichtlich wird, ist das Druckprofil (CPP) auch bei unterschiedlichen Perfusionsdrucken physiologisch. Die Abb. 4 b zeigt der Vollständigkeit halber zum Vergleich eine Originalregistrierung mit nicht pulsatiler Perfusion bei **unterschiedlichen koronaren Perfusionsdrucken.**

1) Hersteller: STÖCKERT, München

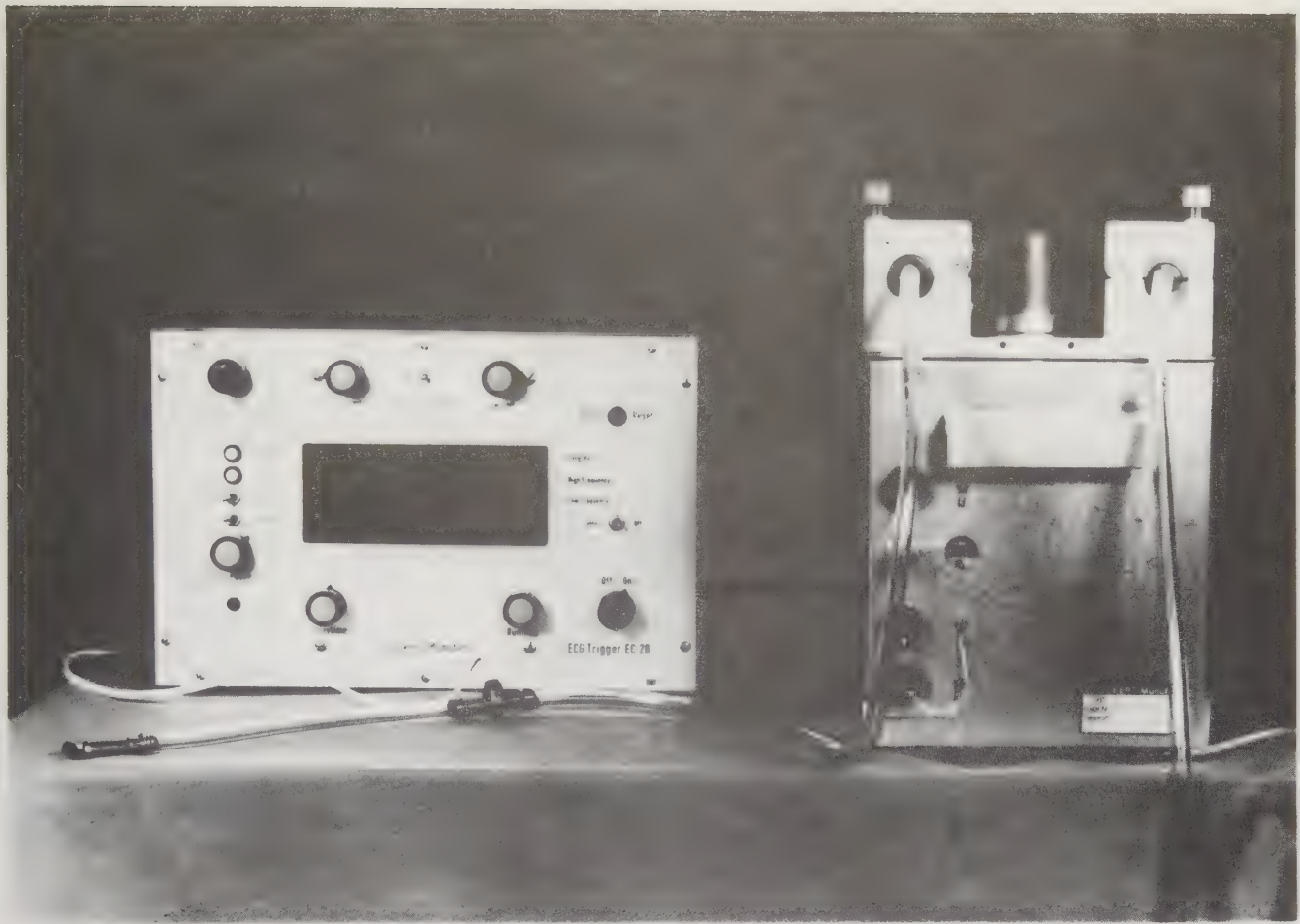


Abb. 3: Rollerpumpe¹⁾, Triggergerät¹⁾ und Zuführungsschlauch²⁾ mit eingebautem Flußmeßkopf (STATHAM SP 2202) und aufgesetzter Kanüle¹⁾ zur Perfusion der Aortenwurzel.

1) Hersteller: STÖCKERT, München

2) TYGON^R, S 50 HL, 1/4 inch; Hersteller: NORTON COMPANY, USA

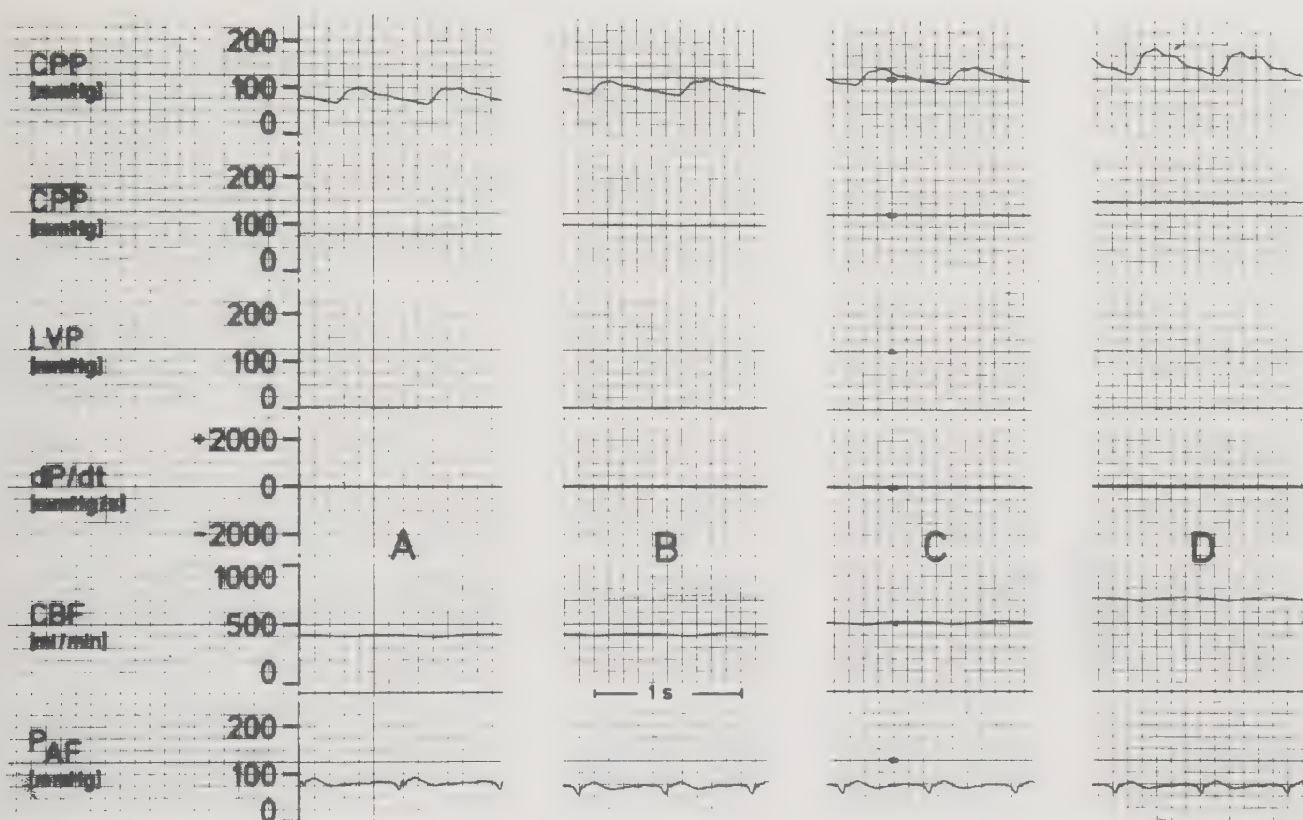


Abb. 4 a: Pulsatile Koronarperfusion: Druckprofil (CPP: koronarer Perfusionsdruck) in der Aorta ascendens bei unterschiedlichen mittleren Perfusionsdrucken ($\overline{CPP}$).

(A: $\overline{CPP} = 80$ mm Hg; B: $\overline{CPP} = 100$ mm Hg ; C: $\overline{CPP} = 125$ mm Hg; D: $\overline{CPP} = 155$ mm Hg; LVP: linksventrikulärer Druck; CBF: koronarer Blutfluß; P_{AF}: Druck in der A. femoralis).

(Originalregistrierung)

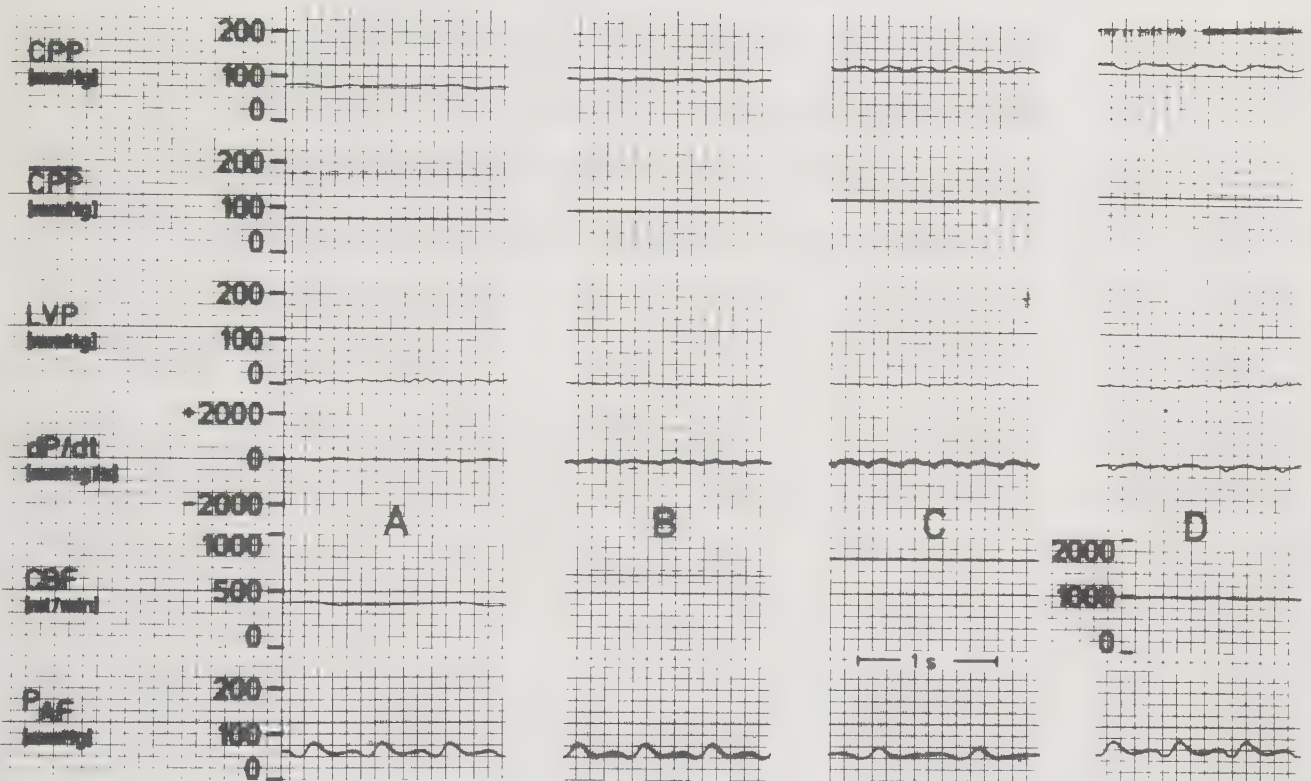


Abb. 4 b: Nicht pulsatile Koronarperfusion: Druckprofil (CPP: koronarer Perfusionsdruck) in der Aorta ascendens bei unterschiedlich mittleren Perfusionsdrucken ($\overline{CPP}$)

(A: $\overline{CPP} = 80$ mmHg; B: $\overline{CPP} = 100$ mmHg; C: $\overline{CPP} = 125$ mmHg; D: $\overline{CPP} = 140$ mmHg; LVP = linksventrikulärer Druck; CBF = koronarer Blutfluß; P_{AF}: Druck in der A. femoralis)

(Originalregistrierung)

Durch die Wahl eines möglichst kurzen, starren Zuleitungsschlauches ¹⁾ zur Aorta ascendens und der Verwendung einer dem Schlauchinnendurchmesser entsprechenden Kanüle ²⁾ konnten Beeinträchtigungen des Blutdruckprofils durch Reflexion und Dämpfung weitgehend vermieden werden (ARTS u. SPAAN).

1) Tygon^R, S 50 HL, 1/4 inch,

Hersteller: NORTON COMPANY, USA

2) Hersteller: STOCKERT **München**

V. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem t-Test (STUDENT). Ein signifikanter Unterschied wurde dann angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit 5 % oder weniger betrug.

D: Ergebnisse

I. Durchblutung

Die Durchblutung liegt bei der pulsatilen Perfusion zu Versuchsanfang bei $143,1 \pm 14,1$ ml/min $\cdot$ 100g , die Durchblutung bei der nicht pulsatilen Perfusion beträgt zum gleichen Zeitpunkt $165,9 \pm 20,1$ ml/min $\cdot$ 100g .

In beiden Kollektiven liegen zufällige Ausgangsgrößen vor, die sich jedoch signifikant nicht voneinander unterscheiden.

Während der Versuchsdauer steigt die Durchblutung in beiden Kollektiven an, jedoch bei der pulsatil perfundierten Gruppe weniger stark als beim Vergleichskollektiv, so daß sich am Ende der Versuche die Durchblutung auf $206,6 \pm 21,9$ ml/min $\cdot$ 100g , in der pulsatilen und auf $285,6 \pm 47,6$ ml/min $\cdot$ 100g in der nicht pulsatilen Gruppe steigert . Eine Signifikanz der Unterschiede läßt sich auch am Versuchsende (Abb. 5) nicht sichern. Rechnet man den Anstieg der Durchblutung prozentual aus, so ergibt sich, daß gegenüber dem Ausgangswert bei der pulsatilen Perfusion eine Zunahme der Durchblutung um 44,1 % nach vier Stunden eintritt, bei der nicht pulsatilen Perfusion eine solche um 72,1 %.

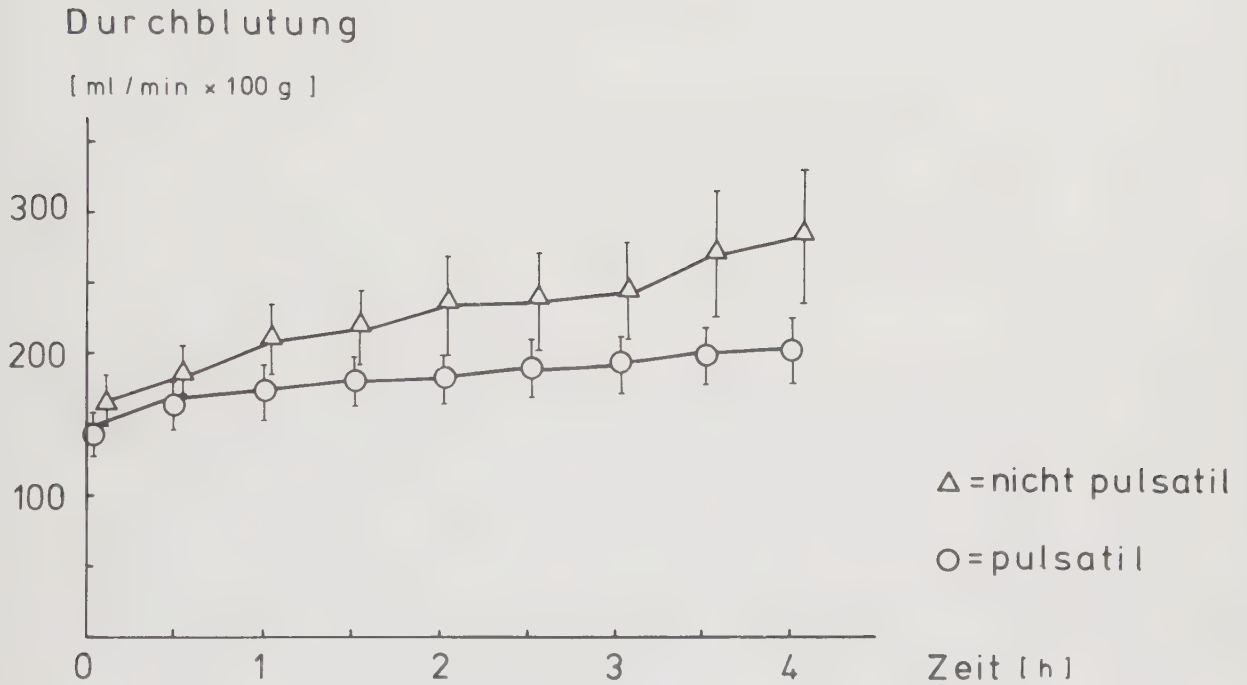


Abb. 5: Verhalten der Myokarddurchblutung bei pulsatiler (n = 10) und nicht pulsatiler (n = 8) Perfusion der Koronararterien ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). (mittlerer koronarer Perfusionsdruck: 80 mm Hg)

II. Koronarer Gefäßwiderstand

Der koronare Gefäßwiderstand wird definiert als das Verhältnis aus dem mittleren Aortendruck (abzüglich eines 10 mm Hg betragenden "kritischen Verschlussesdruckes" des Koronarsystems) und der jeweils gemessenen Durchblutungsgröße.

Bei gleichbleibendem koronaren Perfusionsdruck in beiden Kollektiven über die Versuchsdauer muß sich ein umgekehrter Kurvenverlauf wie für die Durchblutung ergeben (Abb. 6).

Zu Versuchsanfang beträgt der Widerstand bei der pulsatilen Perfusion $42\,465 \pm 4\,265 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ und bei der nicht pulsatilen Perfusion $37\,496 \pm 5\,742 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$. Erwartungsgemäß fällt dann der Widerstand im Verlauf der Versuche in beiden Kollektiven ab: auf $30\,256 \pm 4\,004 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bei der pulsatilen Perfusion und auf $23\,555 \pm 4\,345 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bei der nicht pulsatilen Perfusion.

Es zeigt sich, daß der Widerstand bei der nicht pulsatilen Perfusion etwas deutlicher abnimmt als bei der pulsatilen Perfusion. Eine statistische Signifikanz läßt sich jedoch nicht sichern. Ein Trend erscheint jedoch ebenso wie bei der Durchblutung gegeben. Prozentual beträgt die Widerstandsverminderung 29 % in der pulsatilen und 38 % in der nicht pulsatilen Gruppe.

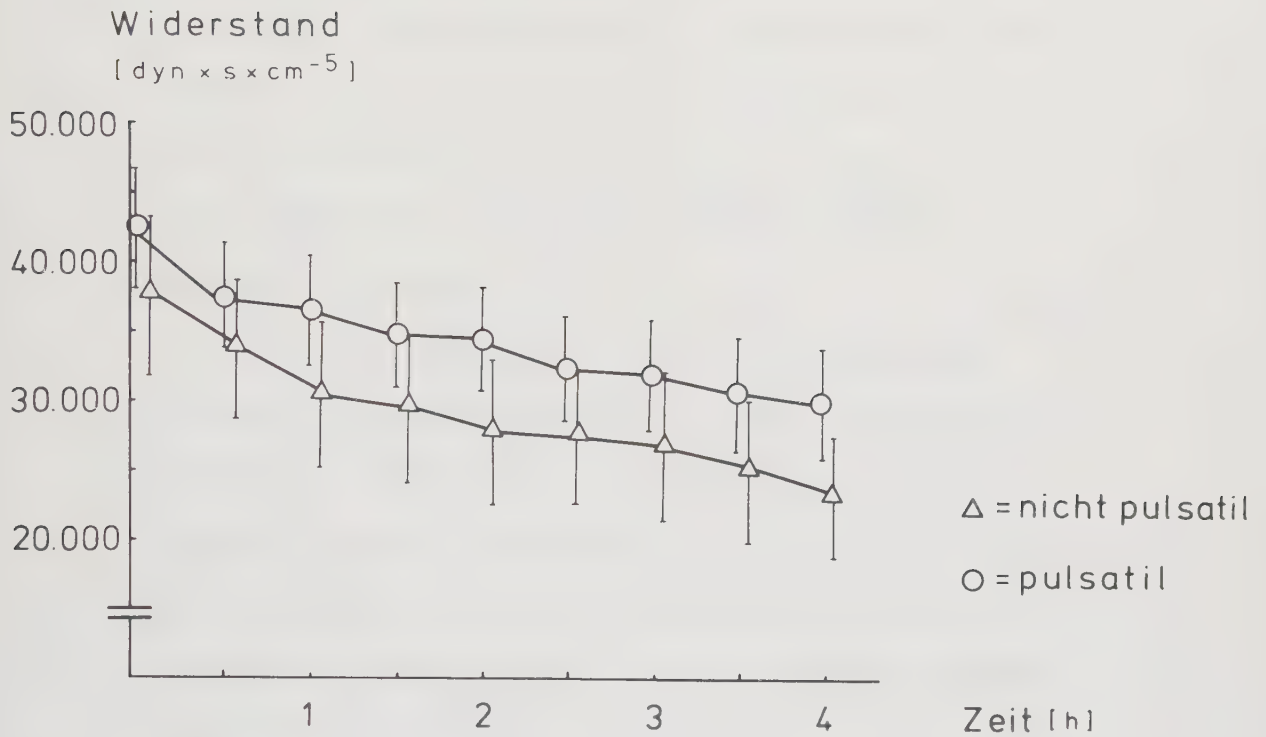


Abb. 6: Verhalten des koronaren Gefäßwiderstandes bei pulsatiler (n = 10) und nicht pulsatiler (n = 8) Perfusion der Koronararterien ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)
(mittlerer koronarer Perfusionsdruck: 80 mm Hg)

III. Sauerstoffverbrauch

Über die Errechnung der koronaren AVD O_2 und durch die Messung der Koronardurchblutung kann der Sauerstoffverbrauch des Myokards errechnet werden.

Er beträgt zu Versuchsanfang bei der pulsatischen Perfusion $7,5 \pm 0,9$ ml/min $\cdot$ 100g , fällt dann nach der ersten Stunde ab auf $6,5 \pm 0,5$ ml/min $\cdot$ 100g , um dann langsam über 3 Stunden hinweg den Ausgangswert wieder zu erreichen.

Bei der nicht pulsatischen Perfusion kann ein umgekehrtes Verhalten festgestellt werden. Vom gleichen Ausgangswert von $7,6 \pm 1,1$ ml/min $\cdot$ 100g kommt es zunächst zu einer Steigerung auf $9,7$ ml/min $\cdot$ 100g nach der ersten Stunde, nach der zweiten Stunde zu einem Abfall um $0,7$ ml/min $\cdot$ 100g , nach der dritten Stunde erneut zu einem Anstieg auf $9,5$ ml/min $\cdot$ 100g . Nach vierstündiger Perfusionszeit beträgt der Sauerstoffverbrauch $8,4 \pm 0,7$ ml/min $\cdot$ 100g .

Es entsteht damit der Eindruck einer geringen Steigerung des Sauerstoffbedarfs im nicht pulsatil perfundierten Kollektiv im Gegensatz zum pulsatil perfundierten (Abb. 7). Die geringen Unterschiede lassen sich statistisch signifikant nicht sichern und sind wohl eher auf die Fehlerbreite in der Methodik der Messungen zurückzuführen.

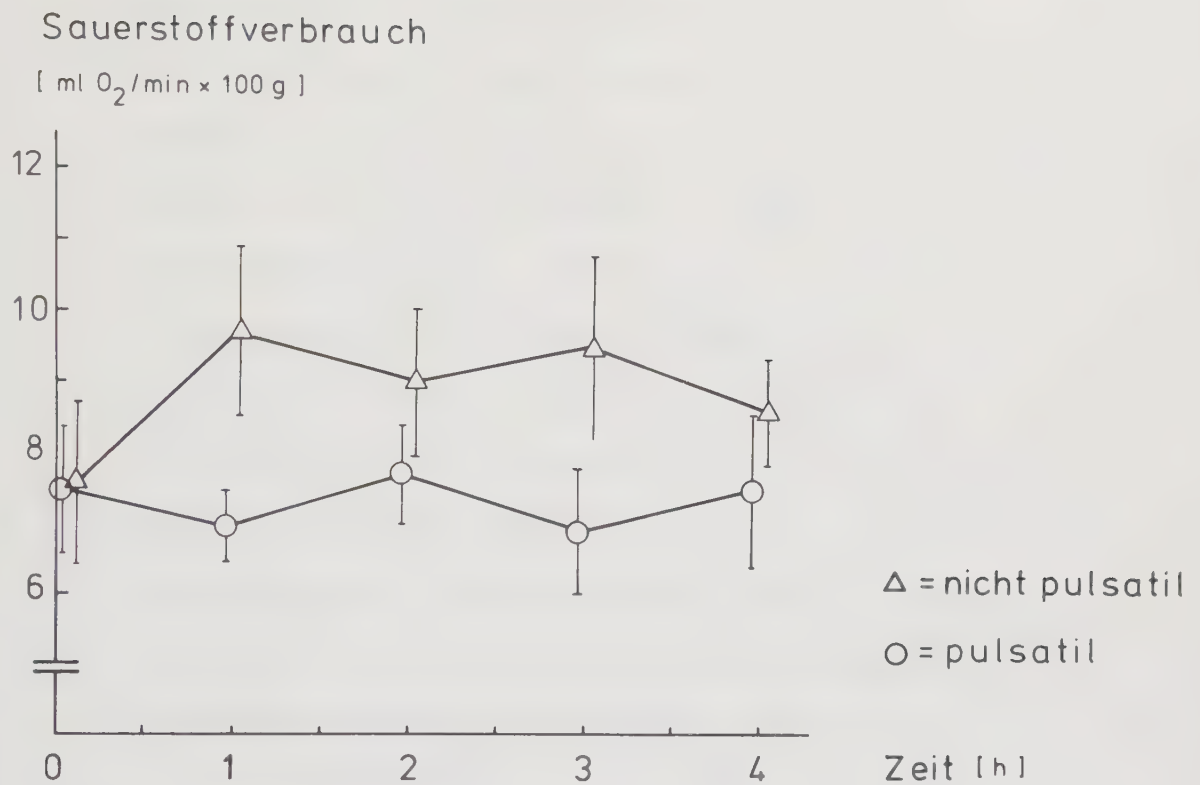


Abb. 7: Sauerstoffverbrauch des Myokards bei pulsatiler (n = 10) und nicht pulsatiler (n = 8) Perfusion der Koronararterien ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

IV. Lactatstoffwechsel

Ebenso wie bei der Berechnung des Sauerstoffverbrauchs läßt sich aus dem gemessenen Lactatgehalt des arteriellen und venösen Blutes, der daraus errechneten arterio-venösen Differenz und der jeweiligen Durchblutung des Myokards leicht die Lactataufnahme pro min $\cdot$ 100g Myokard errechnen. Es zeigt sich praktisch kein Unterschied in der Lactataufnahme bei der nicht pulsatilen und bei der pulsatilen Koronarperfusion (Abb. 8). Die Ausgangswerte sind identisch ($0,08 \text{ mmol/min} \cdot 100\text{g}$) und die Differenz zum Versuchsende beträgt lediglich $0,008 \text{ mmol/min} \cdot 100\text{g}$. Es ergibt sich zwangsläufig aus dem Kurvenverlauf der Abbildung, daß sich ein statistischer Unterschied nicht sichern läßt. Es soll an dieser Stelle jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß es innerhalb der einzelnen Versuche zu erheblichen Abweichungen in der Bestimmung des Lactatgehaltes in den einzelnen Blutproben kam, deren Ursachen wahrscheinlich in der Fehlerbreite der Methodik liegen.

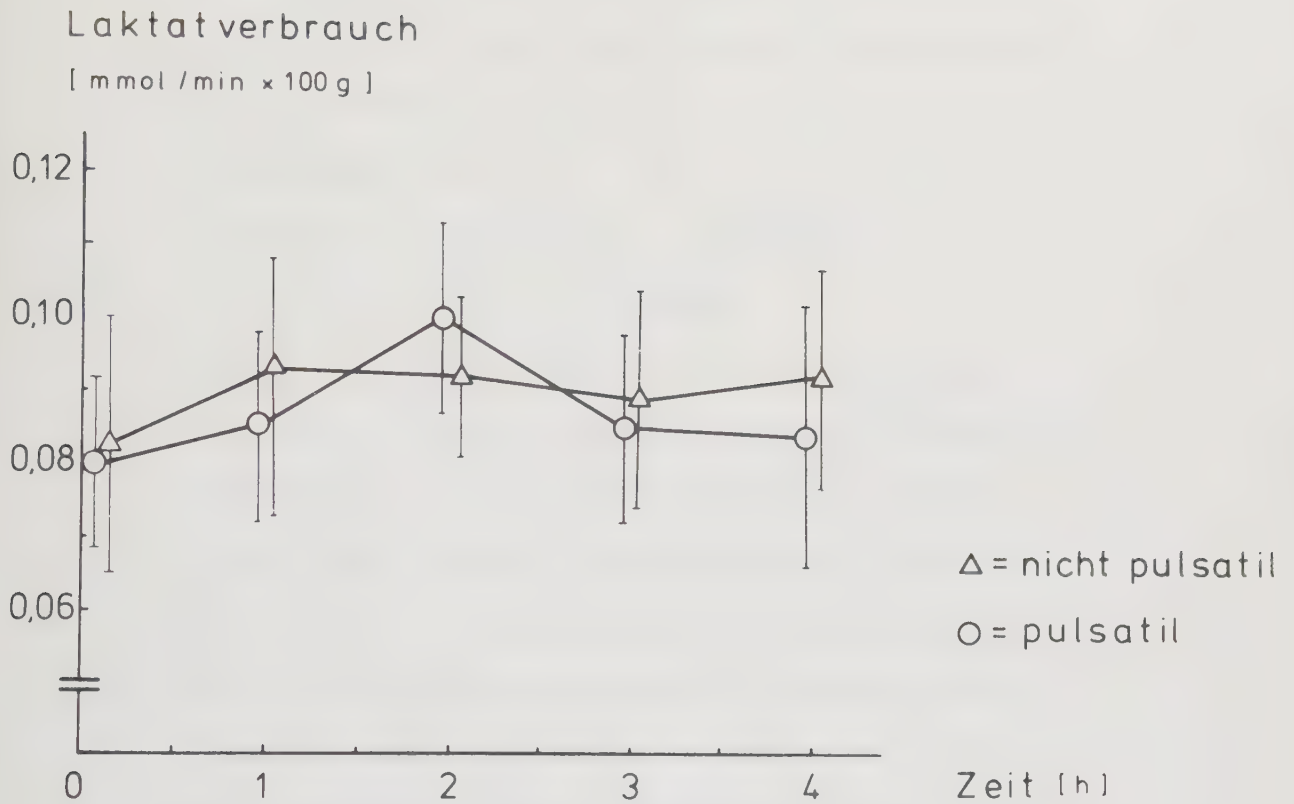


Abb. 8: Lactatverbrauch des Myokards bei pulsatiler (n = 10) und nicht pulsatiler (n = 8) Perfusion der Koronararterien ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

V. Hämatologische Untersuchungen

Im Hinblick auf die Fragestellung der Arbeit beschränkten sich die hämatologischen Untersuchungen auf die Messungen von Hämoglobin, Hämatokrit und Plasmahämoglobin, um die Qualität der Myokard- und übrigen Körperperfusion hinsichtlich der O_2 -Transportkapazität zu überprüfen.

Es muß hier betont werden, daß der Haupteinfluß auf diese Parameter sicherlich durch die Gesamtkörperperfusion ausgeübt wird, daß also der Zusatz einer pulsatilen bzw. nicht pulsatilen Pumpe zum Transport der vergleichsweise kleinen Blutmengen für die Koronararterienperfusion diese Basiswerte erwartungsgemäß nur gering verändern kann (Tab. 1). Auf eine Beschreibung der Ergebnisse wird deshalb verzichtet.

	PERFUSION	AUSGANGSWERT	NACH 1h BYPASS	NACH 2h BYPASS	NACH 3h BYPASS	NACH 4h BYPASS
HÄMOGLOBIN (g / 100 ml)	P	11,1 ± 0,6	10,6 ± 0,5	10,2 ± 0,5	9,5 ± 0,6	8,9 ± 0,8
	NP	9,7 ± 0,6	9,4 ± 0,4	9,1 ± 0,5	8,5 ± 0,6	8,1 ± 0,6
HÄMATOKRIT (%)	P	31,9 ± 1,7	30,9 ± 1,8	31,1 ± 1,5	28,2 ± 2,0	26,2 ± 2,4
	NP	27,2 ± 1,2	28,8 ± 1,4	29,5 ± 2,0	27,2 ± 1,8	25,2 ± 2,2
PLASMAHÄMOGLOBIN (mg / 100 ml)	P	25,3 ± 3,0	85,1 ± 17,3	124,7 ± 20,7	162,9 ± 29,0	197,9 ± 32,5
	NP	15,3 ± 2,6	60,9 ± 13,0	94,8 ± 16,2	116,7 ± 17,0	140,1 ± 20,0

N = PULSATIL
NP = NICHT PULSATIL

Tab. 1: Verhalten von Hämoglobin, Hämatokrit und Plasmahämoglobin während vierstündiger pulsatiler (n = 10) und nicht pulsatiler (n = 8) Koronarperfusion ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

VI. Enzyme

In die Untersuchungen gingen die Messungen der Aktivitäten der weniger myokardspezifischen Enzyme Lactat-Dehydrogenase (LDH) und α -Hydroxybutrat-Dehydrogenase (α -HBDH) und der sogenannten myokard-spezifischen Enzyme Kreatin-Kinase (CK) und Kreatin-Kinase-Isoenzym MB (CK-MB) ein. Es ergibt sich für alle Enzymaktivitäten ein praktisch gleiches Verhalten (Tab. 2), das heißt ein mäßiger Anstieg über die Zeit, ohne daß es zu Unterschieden kommt, die eine Aussage darüber erlauben würden, wie sich eine pulsatile Koronarperfusion auf die Enzymfreisetzung am flimmernden Herzen im Vergleich zu einer nicht pulsatischen Koronarperfusion auswirkt. Ebenso wie bei den hämatologischen Ergebnissen wird auch hier aus genannten Gründen auf die ausführliche Beschreibung der Ergebnisse verzichtet.

	PERFUSION	ENZYMAKTIVITÄT				
		AUSGANGSWERT	NACH 1h BYPASS	NACH 2h BYPASS	NACH 3h BYPASS	NACH 4h BYPASS
CK (mU / ml)	P	180,0 ± 26,4	336,3 ± 48,3	428,4 ± 58,9	553,6 ± 81,3	648,8 ± 116,9
	NP	185,5 ± 44,8	356,3 ± 39,3	501,9 ± 34,8	591,9 ± 48,0	702,4 ± 57,4
CK - MB (mU / ml)	P	146,4 ± 18,8	300,7 ± 53,8	388 ± 52,5	462,6 ± 60,9	507,6 ± 69,3
	NP	161,0 ± 31,6	297 ± 28,1	437,6 ± 52,3	503,9 ± 67,0	563,6 ± 58,4
LDH (mU / ml)	P	182,1 ± 26,2	373,0 ± 45,6	457,6 ± 54,5	524 ± 9 ± 56,0	575,4 ± 69,5
	NP	155,7 ± 19,7	320,0 ± 23,7	461,3 ± 39,8	536,1 ± 34,8	570,9 ± 42,3
α-HBDH (mU / ml)	P	71,1 ± 9,4	145,3 ± 14,0	196,7 ± 18,7	227,9 ± 23,4	224,1 ± 24,5
	NP	76,1 ± 12,0	135,6 ± 10,6	197,4 ± 14,1	249,1 ± 27,4	270,0 ± 19,1

P = PULSATIL
NP = NICHT PULSATIL

Tab. 2: Verhalten der Enzyme Kreatin-Kinase (CK); Kreatin-Kinase-Isoenzym MB (CK-MB); Lactat-Dehydrogenase (LDH); α-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (α-HBDH) während vierstündiger pulsatiler (n = 10) und nicht pulsatiler (n = 8) Koronarperfusion ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

VII. Wassereinlagerung ins Myokard

Aus der für die beiden Perfusionsarten unterschiedlichen Gewichtszunahme der Herzen zwischen Versuchsbeginn und Versuchsende kann auf eine unterschiedlich starke Wassereinlagerung ins Myokard geschlossen werden.

So beträgt das Herzfeuchtgewicht am Versuchsende in der pulsatil perfundierten Gruppe ($n = 8$) $250,8 \pm 21,2$ g. Über die Messung des Herzgewichtes nach der Exsikkation ($43,9 \pm 3,5$ g) kann ein Herzfeuchtgewicht von $206,1 \pm 16,5$ g zu Versuchsanfang errechnet werden. Dabei wird ein Wassergehalt des Herzens von 79 % zu Versuchsbeginn zugrunde gelegt. Prozentual ergibt sich aus dem Verhältnis der Herzfeuchtgewichte von Versuchsbeginn und Versuchsende eine Gewichtszunahme von $21,5 \pm 3,3$ % über die Versuchsdauer.

Bei den nicht pulsatil perfundierten Herzen ($n = 6$) beträgt das Herzgewicht zu Versuchsende $227,1 \pm 18,6$ g. Über das gemessene Herztrockengewicht von $36,4 \pm 3,1$ g ergibt sich ein Herzfeuchtgewicht zu Versuchsanfang von $173,3 \pm 14,8$ g. Die prozentuale Steigerung des Herzgewichtes beträgt in dieser Gruppe $32,5 \pm 7,9$ % (Tab. 3).

PERFUSION	ANZAHL DER VERSUCHE (n)	HERZGEWICHT (g)			GEWICHTSZUNAHME (%)
		NACH EXSIKKATION	VERSUCHSENDE	VERSUCHSANFANG	
P	8	43,9 $\pm$ 3,5	250,8 $\pm$ 21,2	206,1 $\pm$ 16,5	21,6 $\pm$ 3,3
NP	6	36,4 $\pm$ 3,1	227,7 $\pm$ 18,6	173,3 $\pm$ 14,8	32,5 $\pm$ 7,9

P = PULSATIL

NP = NICHT - PULSATIL

Tab. 3: Herzfeuchtgewicht zu Versuchsbeginn (errechnet) und zu Versuchs-
ende (gewogen) sowie Herztrockengewicht (gewogen) bei pulsatiler
(n = 8) und nicht pulsatiler (n = 6) Koronarperfusion ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

Es zeigt sich somit - betrachtet man die absoluten Werte - ein deutlicher Unterschied in der myokardialen Wassereinlagerung beim Vergleich beider Perfusionsmethoden (Abb.9), allein der Unterschied läßt sich statistisch signifikant nicht sichern.

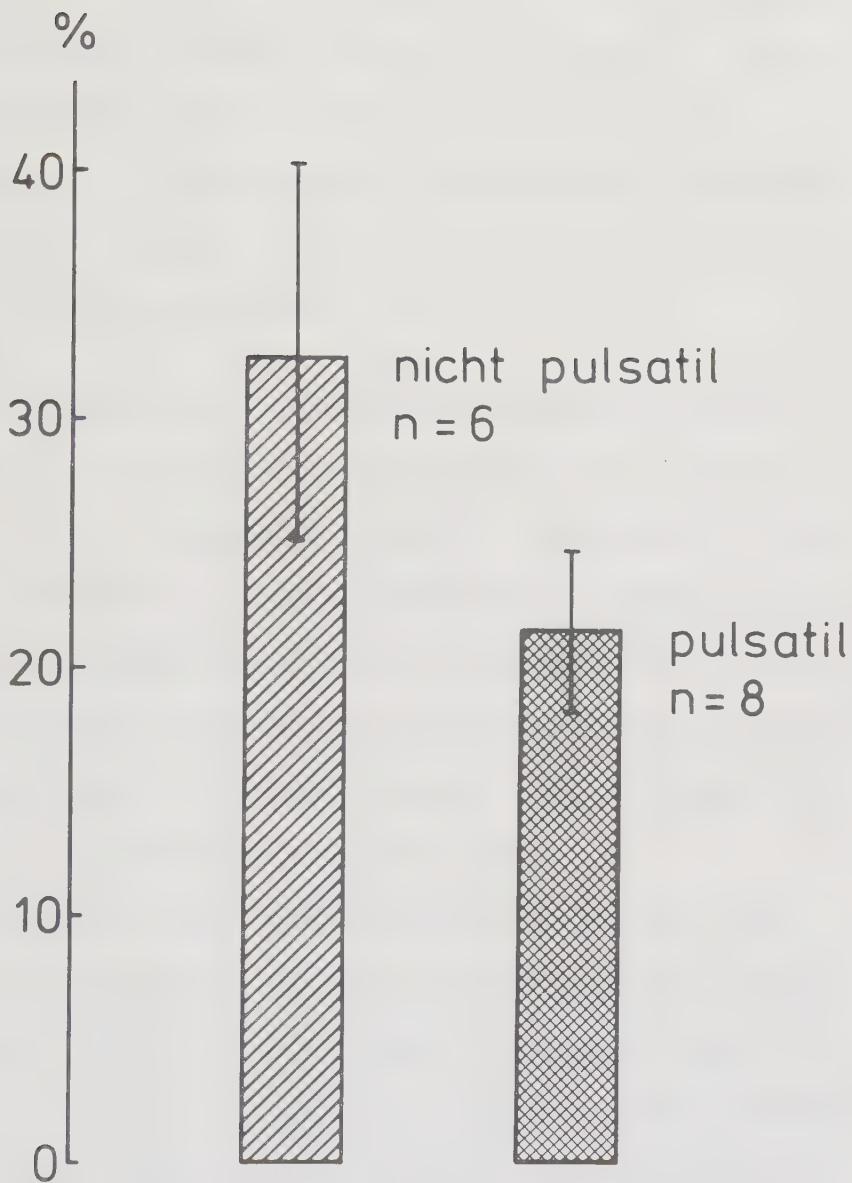


Abb. 9: Prozentuale Zunahme des Herzgewichtes nach vierstündiger pulsatiler und nicht pulsatiler Koronarperfusion

VIII. Untersuchungen zur myokardialen Dehnbarkeit

Durch das Einführen eines Latexballons in das Cavum des linken Ventrikels war es möglich, die Dehnbarkeitsänderungen des Myokards während der Versuche zu untersuchen, indem schrittweise das Volumen des Ballons um jeweils 5 ml (physiologische Kochsalzlösung) gesteigert und gleichzeitig die dementsprechenden intraventrikulären Drucke gemessen wurden (Abb. 2).

Bei der Auswertung und Zusammenfassung aller Meßdaten ergeben sich für beide Perfusionsarten zwei Kurven (Abb. 10), die sich signifikant von einander unterscheiden. In der nicht pulsatil perfundierten Gruppe ist die Abnahme der Dehnbarkeit über die Versuchsdauer deutlich größer als in der pulsatil perfundierten Gruppe, gekennzeichnet dadurch, daß der intraventrikuläre Druck bei gleichem Ventrikelvolumen höher ist.

Die Formanalyse der Kurven ergibt außerdem, daß in den niedrigen Füllungsbereichen die Drucksprünge deutlich kleiner sind als in den höheren Volumenbereichen, die Kurven also flacher verlaufen. Zusammengefaßt bedeutet dies, daß 1. die Dehnbarkeit der Ventrikelmuskulatur bei gleichem koronaren Perfusionsdruck bei der nicht pulsatilen Koronarperfusion geringer ist als bei der pulsatilen Koronarperfusion, 2. die Dehnbarkeit um so stärker

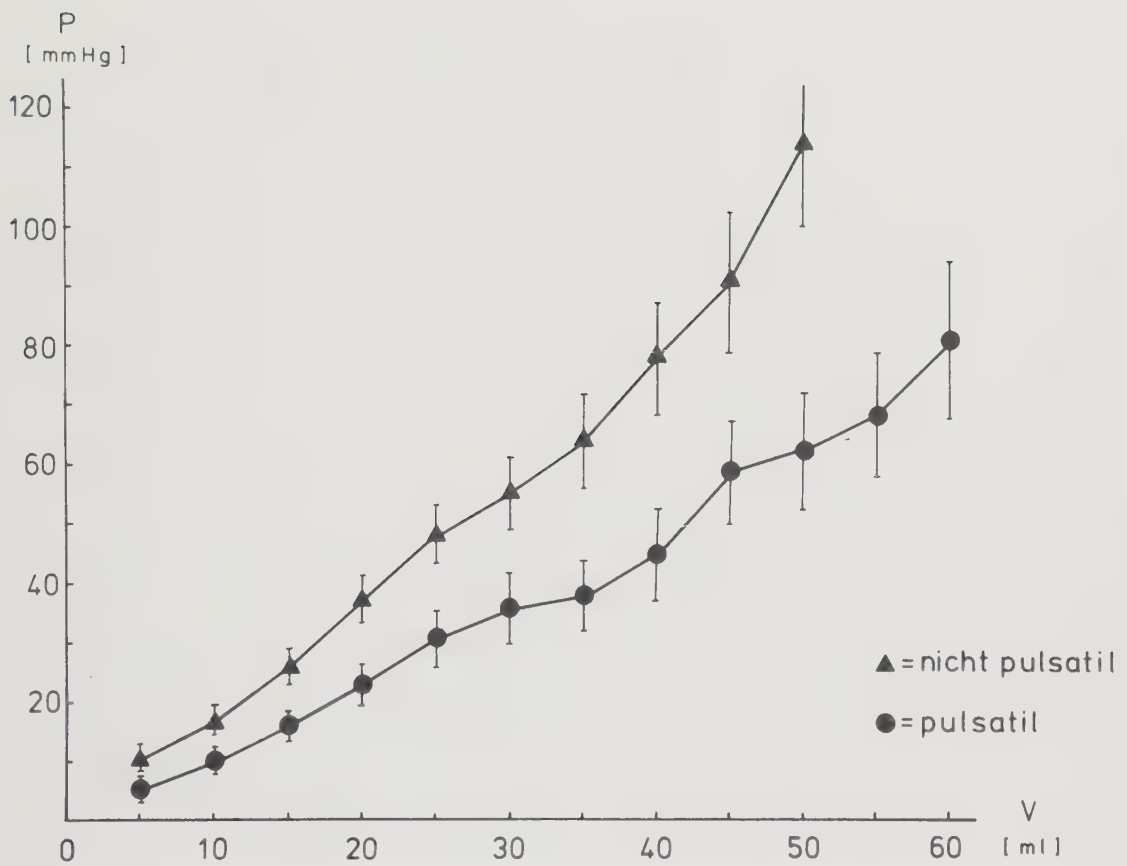


Abb. 10: Myokardiale Dehnbarkeit nach vierstündiger pulsatiler ($n = 6$) und nicht pulsatiler Koronarperfusion ($n = 6$)
Die Compliance des Myokards (linker Ventrikel) ist bei pulsatiler Perfusion signifikant besser ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

abnimmt, je höher das intraventrikuläre Füllvolumen ist, was zu erwarten ist.

Der Vergleich der Druck-Volumen-Beziehung nach 60 und nach 260 Minuten zeigt weiterhin, daß es bei der pulsatilen Perfusion zu einer Linksverschiebung der Dehnbarkeitskurve über die Versuchsdauer kommt, daß also trotz der pulsatilen Perfusion eine Verminderung der Dehnbarkeit über die Versuchsdauer eintritt (Abb. 11). Der Vergleich der beiden Kurven innerhalb der nicht pulsatilen Perfusionsreihe erlaubt eine solche Aussage nicht (Abb. 12). Bei nicht pulsatiler Koronarperfusion ist also die Dehnbarkeit des Ventrikels schon nach 60 Minuten deutlich vermindert.

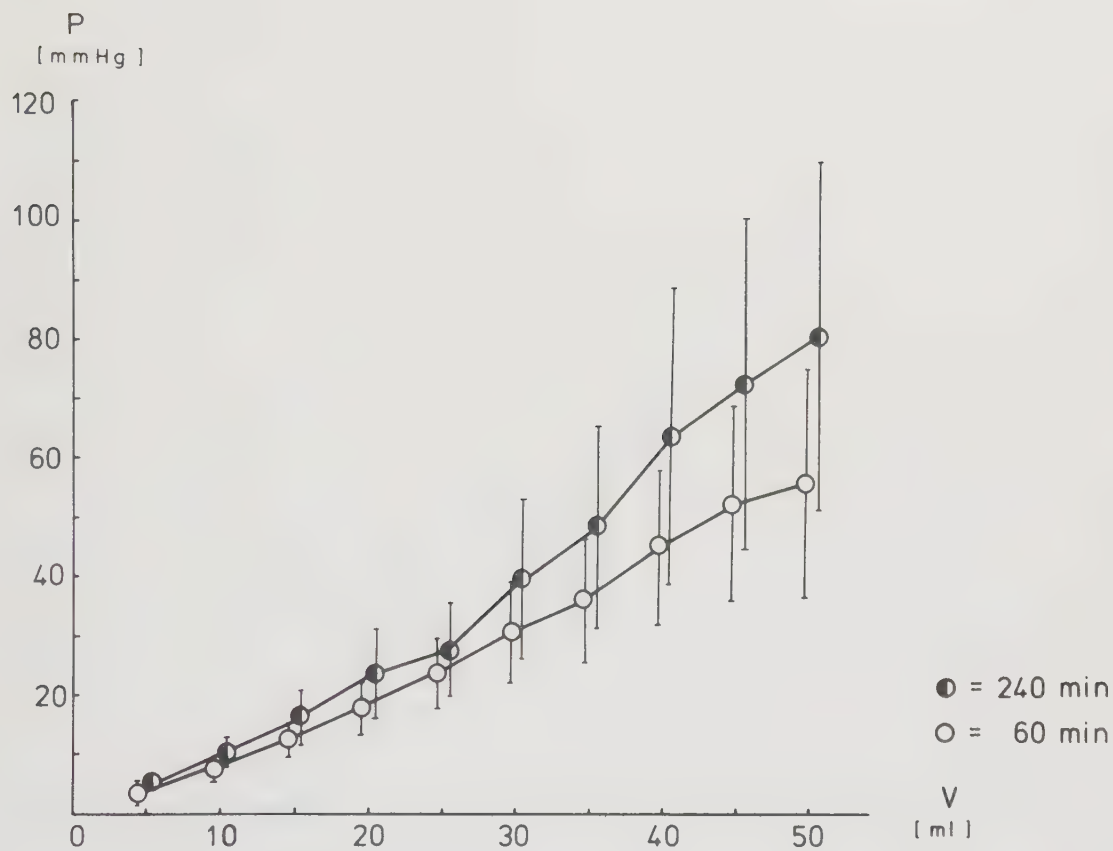


Abb. 11: Vergleich der myokardialen Dehnbarkeit nach 60 Minuten und nach 240 Minuten pulsatiler Koronarperfusion (n = 6). Die Compliance scheint gering über die Zeit abzunehmen.

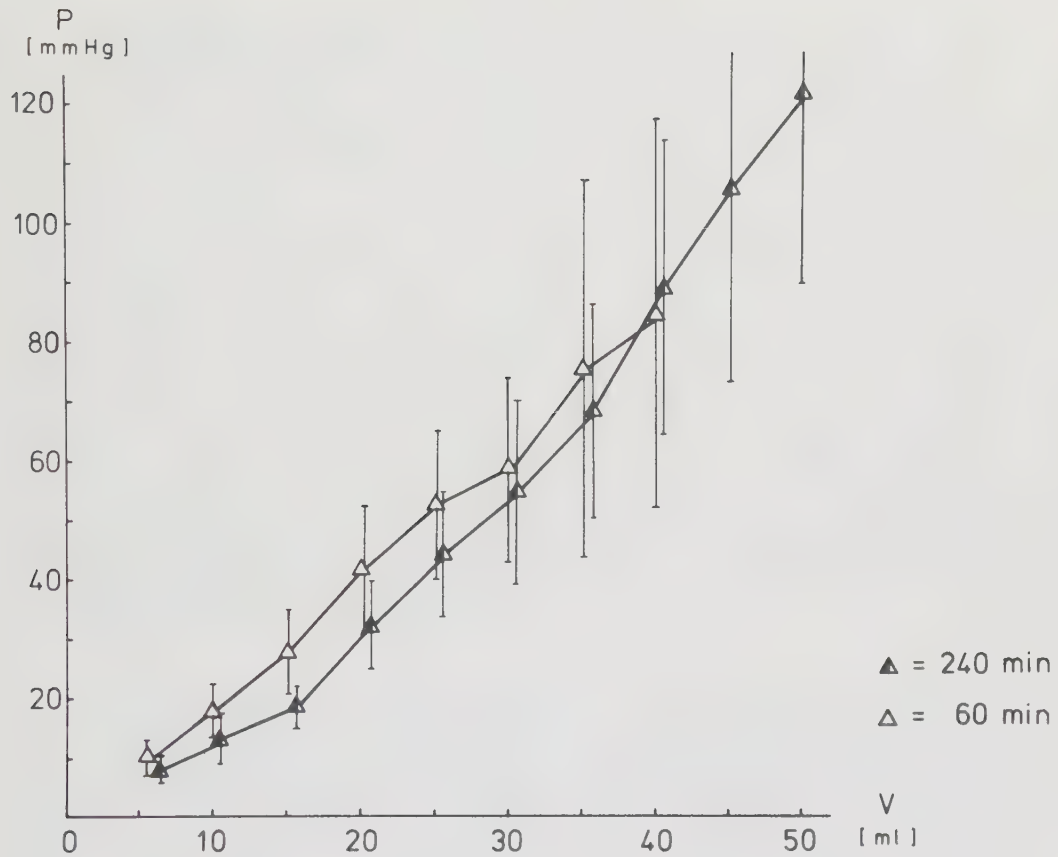


Abb. 12: Vergleich der myokardialen Dehnbarkeit nach 60 Minuten und nach 240 Minuten nicht pulsatiler Koronarperfusion ($n = 6$). Die schon nach 60 Minuten verminderte Compliance scheint nicht weiter abzunehmen (sh. zum Vergleich Abb. 11).

IX. Licht- und elektronenmikroskopische Befunde¹⁾

1. Lichtmikroskopie

a) Pulsatile Perfusion

Tier Nr. 12: Das Interstitium der rechten Kammerwand erscheint durch ein blasseosinophiles Material geringfügig verbreitert. Als Ausdruck eines intrazellulären Oedems zeigen die Muskelfasern auf den Querschnitten eine gröbere Felderung. In der linken Kammerwand wirkt das Interstitium ebenfalls leicht oedematös verbreitert (Abb. 13). Die Glanzstreifen sind häufig durch eosinophile Kontraktionsbänder verbreitert. Zwischen den Kontraktionsbändern ist das Sarkoplasma oft aufgehellt, die Muskelfasern sind hier schmaler als im Bereich der Glanzstreifen. Im Septum ist das Interstitium nur subendokardial leicht verbreitert. Die Muskelfasern werden hier stellenweise von ausgedehnteren Blutungen auseinandergedrängt. Zwischen den Muskelfasern kommen subendokardial auch einige Granulocyten vor. Wie in der linken Herzwand sind auch im Septum die Herzmuskelfasern oft bambusstabartig gestaltet: die Glanzstreifen sind durch Kontraktionsbänder verbreitert, die übrigen Muskelfaseranteile sind aufgehellt und verschmalert.

Tier Nr. 24: Das Interstitium in der rechten Kammerwand ist ganz überwiegend nicht verbreitert. Hier finden sich subendokardial ausgedehntere Blutungen. Einzelne Muskelfasern zeigen auch hier eine vermehrte Eosinophilie des Zytoplasmas oder auch eine Aufhellung durch Wassereinslagerung. Relativ häufig kommen Kontraktionsbänder im Bereich der Glanzstreifen vor. Subepikardial liegt eine kleine Gruppe von nekrotischen Muskelfasern, die von einigen Granulo- und Histiozyten umgeben sind. In der linken Kammerwand ist das Interstitium durch Oedem und Blutungen verbreitert. Neben Muskelfasern mit intrazellulärem Oedem und vermehrter Eosinophilie kommen noch einige Einzelfasernekrosen vor. Im Bereich der Glanzstreifen werden häufig Kontraktionsbänder beobachtet. Auch im Septum finden sich neben Kontraktionsbändern (Abb. 14) Schädigungszonen im subendokardialen Bereich mit interstitiellem und intrazellulärem Oedem, sowie Blutungen mit kleineren leukocytären Infiltraten und Einzelfasernekrosen.

1) Die Untersuchungen und Auswertungen der Befunde wurden im Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. med. W. Hort) der Universität Düsseldorf durchgeführt.

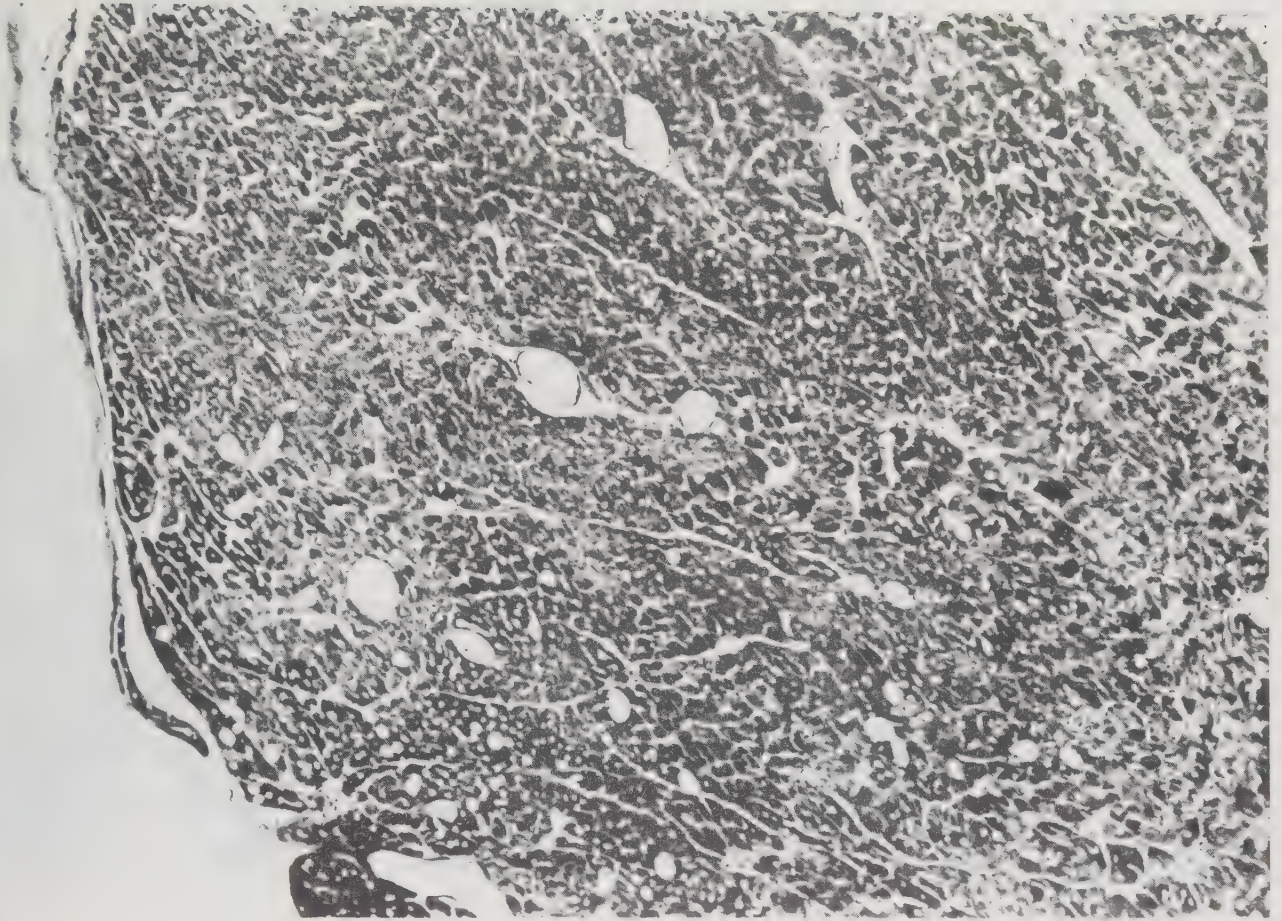


Abb. 13: Hundemyokard (Tier Nr. 12) nach vierstündiger pulsatiler Koronar-perfusion (Gewebsentnahme: subendocardial, linker Ventrikel): Interstitium nicht nennenswert verbreitert, Herzmuskelzellen ohne wesentliche pathologische Veränderung.
(Paraffin-Schnitt mit HE-Färbung, Vergrößerung 83 x)

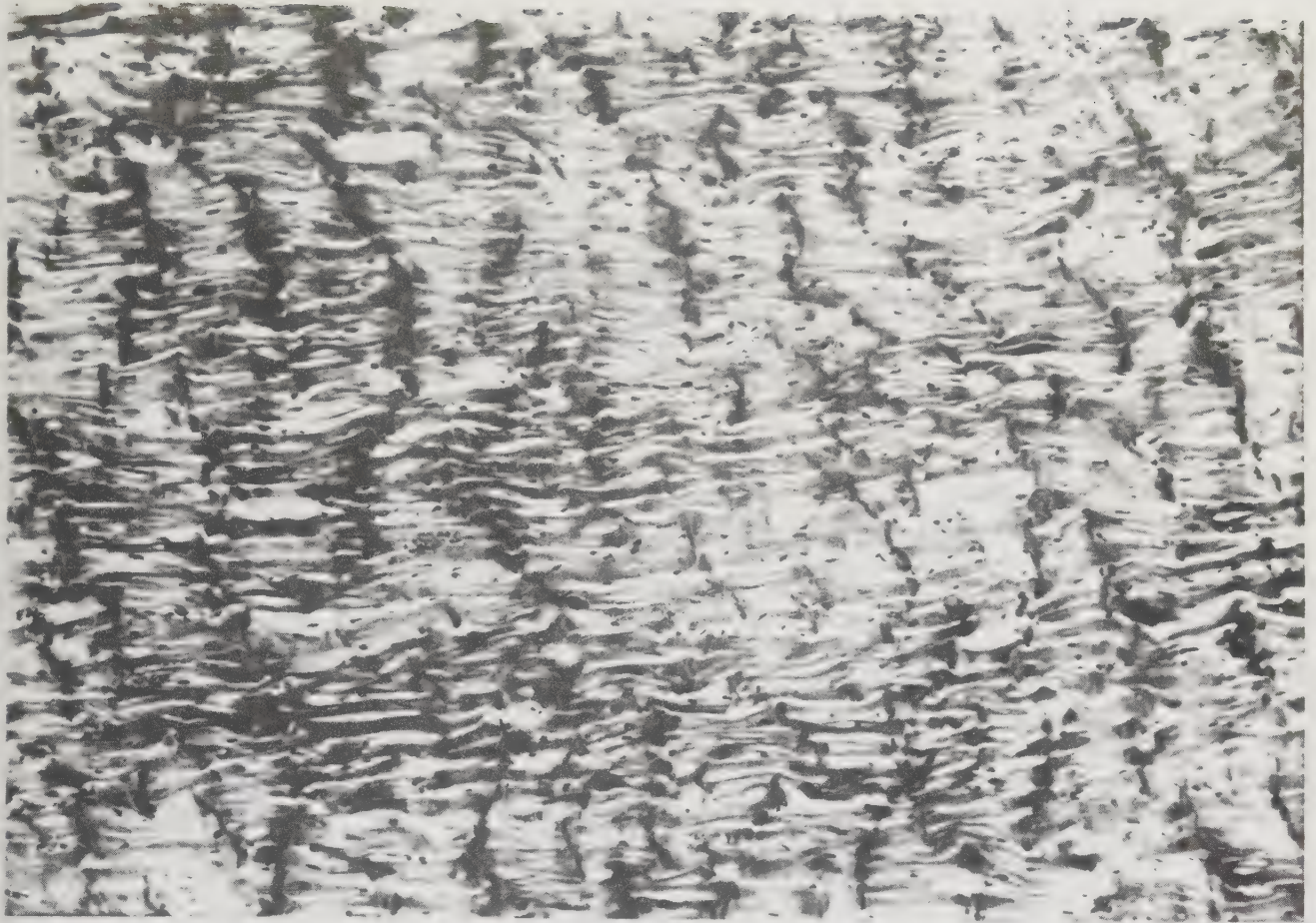


Abb. 14: Hundemyokard (Tier Nr. 24) nach vierstündiger pulsatiler Koronarperfusion (Gewebsentnahme: Septum, Myokardmitte):
Zahlreiche Hyperkontraktionsbänder.
(Paraffin-Schnitt mit HE-Färbung, Vergrößerung 139 x)

b) Nicht pulsatile Perfusion

Tier Nr. 9: In der rechten Kammerwand findet sich mit Betonung in der subendokardialen Schicht eine deutliche oedematöse Verbreiterung des Interstitiums (Abb. 15). Hier finden sich außerdem streifenförmige Blutungen. Die Herzmuskelfasern sind weitgehend unauffällig. In der linken Kammerwand ist das Interstitium in den inneren Wand-schichten durch Oedem und Haemorrhagien ebenfalls verbreitert. Die Verbreiterung ist jedoch weniger ausgeprägt als im Bereich des rechten Ventrikels. Im Septum ist das perivaskuläre Bindegewebe oedematos aufgehellte, subendokardial sind einige Blutungen nachweisbar. Auf allen Schnitten sind häufig Kontraktionsbänder vorhanden.

Tier Nr. 25: Das interstitielle Oedem in der rechten Kammerwand ist nur gering. Subendokardial lassen einige Muskelfasern eine grobe Felderung auf den Querschnitten erkennen, andere fallen durch eine vermehrte Eosinophilie auf. In der Mitte der Wand kommen häufig breite Kontraktionsbänder in der Nachbarschaft der Glanzstreifen vor. Auch in der linken Kammerwand ist das Interstitium nicht nennenswert verbreitert. Subendokardial liegen einige nekrotische oder nekrobiotische Muskelfasern, in den mittleren Wandabschnitten sind wiederum Kontraktionsbänder im Bereich der Glanzstreifen zu erkennen. Ein ganz ähnlicher Befund ergibt sich in den Schnitten vom Septum, zusätzlich findet sich hier in den subendokardialen Schichten ein leichtes, herdförmiges, perivaskuläres Oedem.

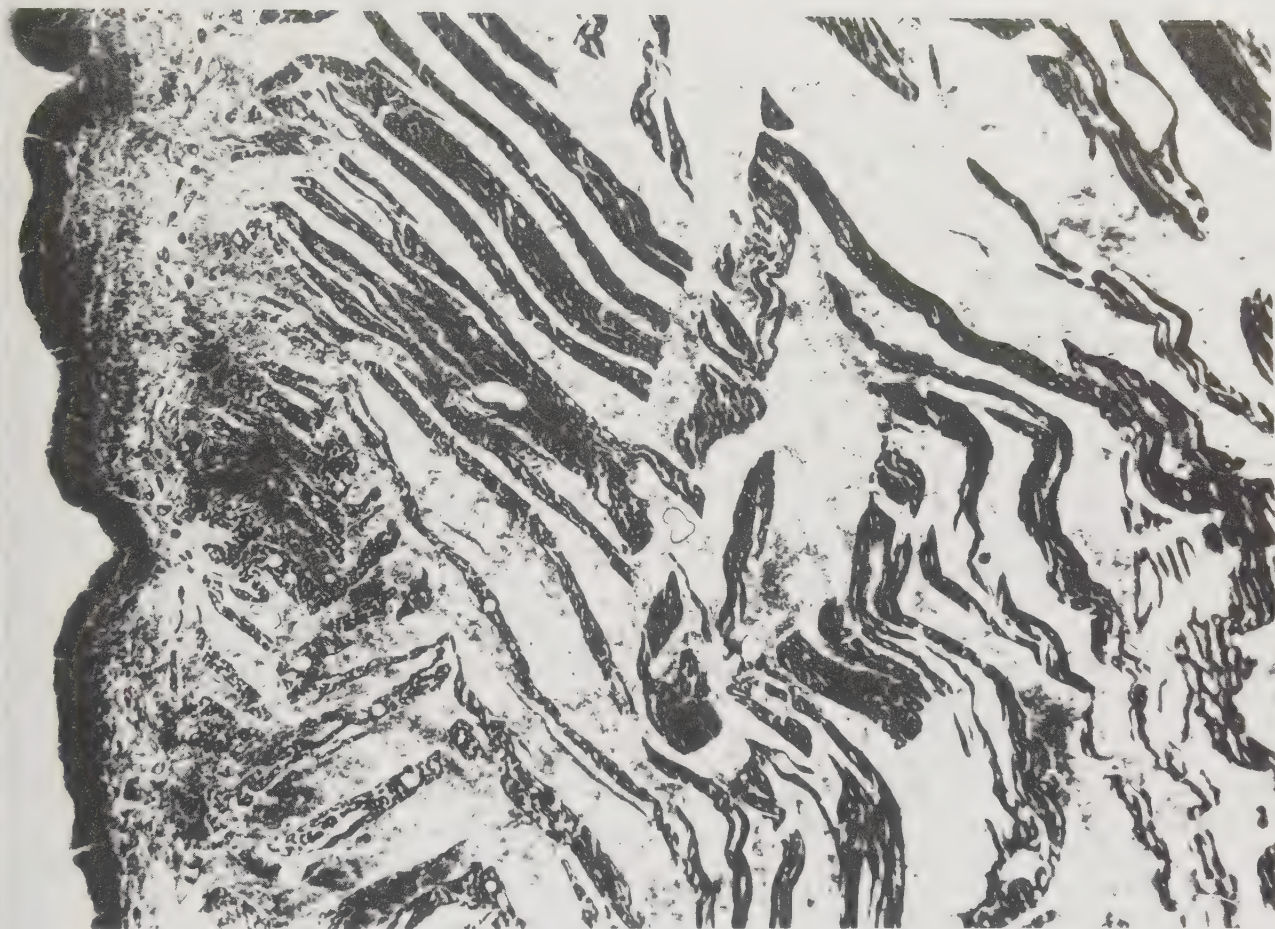


Abb. 15: Hundemyokard (Tier Nr. 25) nach vierstündiger nicht pulsatiler Koronarperfusion (Gewebsentnahme: subendokardial, rechter Ventrikel):

Deutliche Verbreiterung des Interstitiums durch Oedem und umschriebene Blutung, Herzmuskelzellen ohne wesentlich pathologischen Befund.

(Paraffin-Schnitt mit HE-Färbung, Vergrößerung 52 x)

2. Elektronenmikroskopie

a) Pulsatile Perfusion

Tier Nr. 12: In der rechten Kammerwand ist das Interstitium überwiegend schmal (Abb. 16). Gelegentlich ist perikapillär ein feingranuläres Material zu beobachten. Die Endothelzellen der Kapillaren sind durchweg schmal ohne Blasenbildung. Im Bereich der Glanzstreifen kommen Kontraktionsbänder vor. In ihrem Bereich ist die Sarkomerenstruktur aufgelöst, von den Z-Streifen stellen sich nur noch Fragmente dar. Außerhalb der Kontraktionsbänder sind die Sarkomeren gleichmäßig gestaltet und angeordnet. Glykogen ist mittelmäßig vorhanden, Fettvakuolen finden sich zahlreich. Das T-System ist an wenigen Stellen leicht erweitert. Die Mitochondrien sind überwiegend längs-oval geformt, ihre Matrix ist relativ dicht. Etwa 10 - 20 % der Mitochondrien zeigen eine Vakuolenbildung, die gelegentlich bis zur Bildung von Myelinfiguren führt. Lipofuscinpigment kommt selten vor. In einer Herzmuskelzelle findet sich perinukleär ein Areal sich durchflechtender Filamente, das einer zerstörten Sarkomere entsprechen könnte. In der linken Kammerwand ergibt sich zwischen der Basalmembran der Kapillaren und den umliegenden Muskelfasern ein breiterer elektronenmikroskopisch meist weitgehend strukturloser Raum. Das Kapillarendothel ist auch hier schmal. Die Mitochondrien lassen eine etwas stärkere Form- und Größenvariabilität erkennen als rechts, die Befunde an den übrigen Organellen sind nahezu identisch, Fetttropfen sind auch hier reichlich nachweisbar. Im Septum ist das Interstitium ebenfalls etwas verbreitert und elektronenoptisch leer. Der Befund an den Zellorganellen entspricht den bereits beschriebenen Veränderungen. Gelegentlich sind Gruppen von Mitochondrien zu beobachten, die nach Art einer Segregation durch eine Membran von dem übrigen Sarkoplasma abgegrenzt werden. Die Häufigkeit der Vakuolenbildung in den Mitochondrien ist hier etwas größer als in der rechten Kammerwand.

Tier Nr. 24: In der rechten Kammerwand ist das Interstitium verbreitert und elektronenoptisch leer. Das Kapillarendothel ist meist schmal, nur gelegentlich ist eine vermehrte Vesikulation zu beobachten. In den Herzmuskelzellen sind die Sarkoplasma-Areale zwischen dem kontraktilen Apparat verbreitert und elektronenoptisch ebenfalls weitgehend leer. Das Sarkolemm ist oft girlandenförmig gewellt, der subsarkolemmale Raum weitgehend elektronen-

durchlässig. Das Glykogen ist vermindert. Sehr häufig beobachtet man in den Mitochondrien eine Vakuolenbildung, zum Teil auch mit Myelinfiguren. Fettvakuolen kommen nur spärlich vor. Das T-System ist nicht erweitert. Die Form und Größenvariabilität der Mitochondrien ist gesteigert, ihre Matrix meist dicht. Gelegentlich werden einige Mitochondrien durch eine Membran gegen das umgebende Sarkoplasma im Sinne einer Segregation abgegrenzt. In der linken Kammerwand ist das Interstitium wechselnd breit, herdförmig enthält es feingranuläres oder wolkiges Material. Das Kapillarendothel ist schmal. Das Sarkoplasma ist in einigen Muskelzellen von geringerer Elektronendichte. Die Fibrillen verlaufen hier oft unregelmäßig. Häufiger findet man eine Membrangrenzung größerer Plasmaareale, die unter anderem geschädigte Mitochondrien mit Myelinfiguren enthalten. Die wenigen Fettvakuolen, das verminderte Glykogen und zahlreiche vakuolige, degenerierte Mitochondrien entsprechen den Befunden im rechten Ventrikel. Einige große intrazelluläre Vakuolen lassen elektronendichte Niederschläge an der Innenseite der Membran erkennen. In Nachbarschaft der Glanzstreifen sind Kontraktionsbänder zu beobachten. Die angrenzenden Sarkomere sind gelegentlich überdehnt. Der Befund im Septum entspricht weitgehend den beschriebenen Veränderungen. Gelegentlich lösen sich einzelne Sarkomere innerhalb der elektronenoptisch leeren Sarkoplasmaareale in einzelne unregelmäßig verlaufende Filamente auf. An anderen Stellen wiederum ist die Feinstruktur des Myokards nahezu ohne pathologische Veränderungen (Abb. 17).

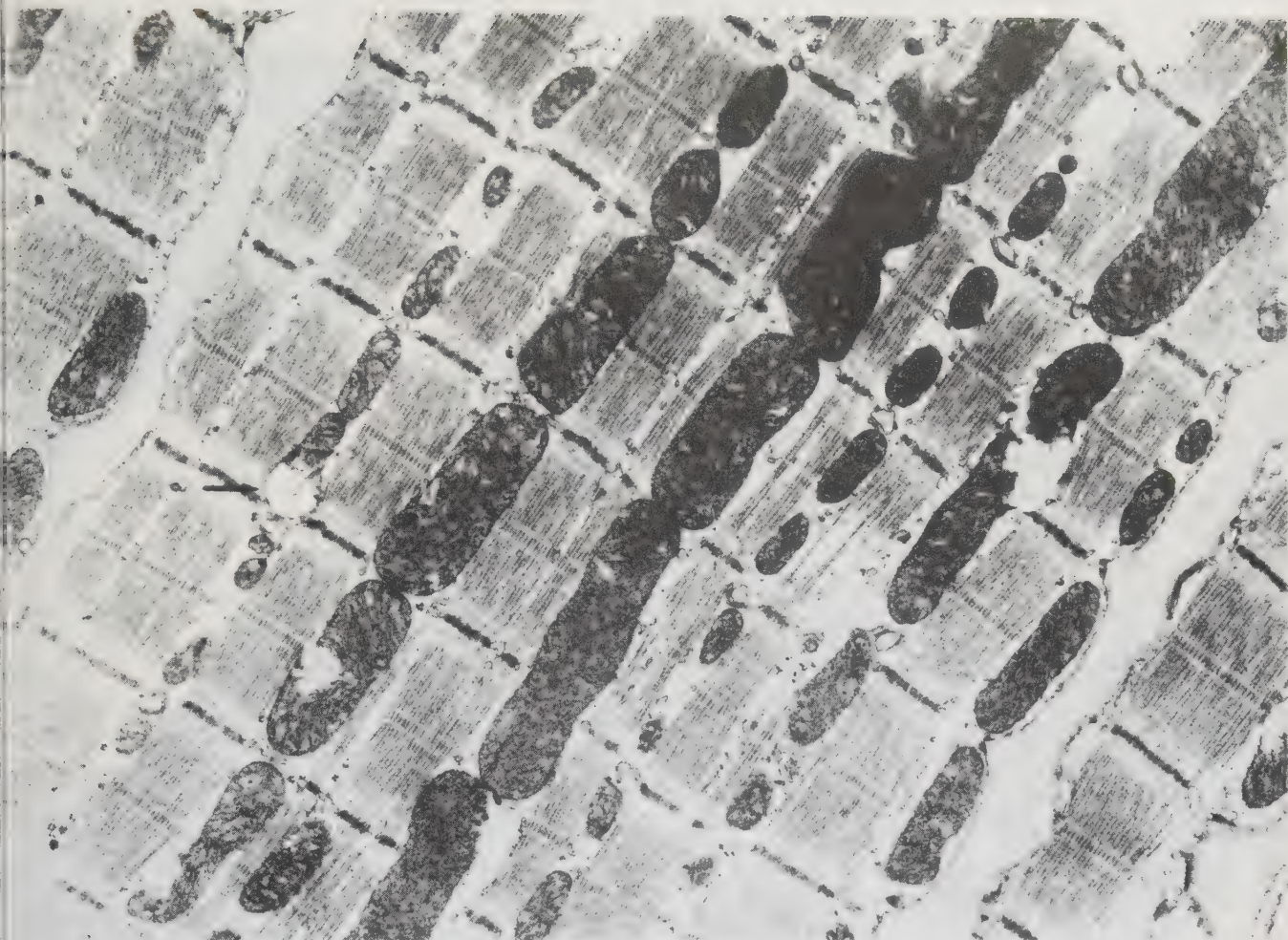


Abb. 16 Hundemyokard (Tier Nr. 12) nach vierstündiger pulsatiler Koronarperfusion (Gewebsentnahme: rechter Ventrikel):
geringfügiges interstitielles subsarkolemmal betontes Oedem,
gleichmäßige Sarkomerenfächer, vakuolige Degeneration einiger
Mitochondrien (→), Glykogengehalt vermindert,
(Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung 15 300 x)

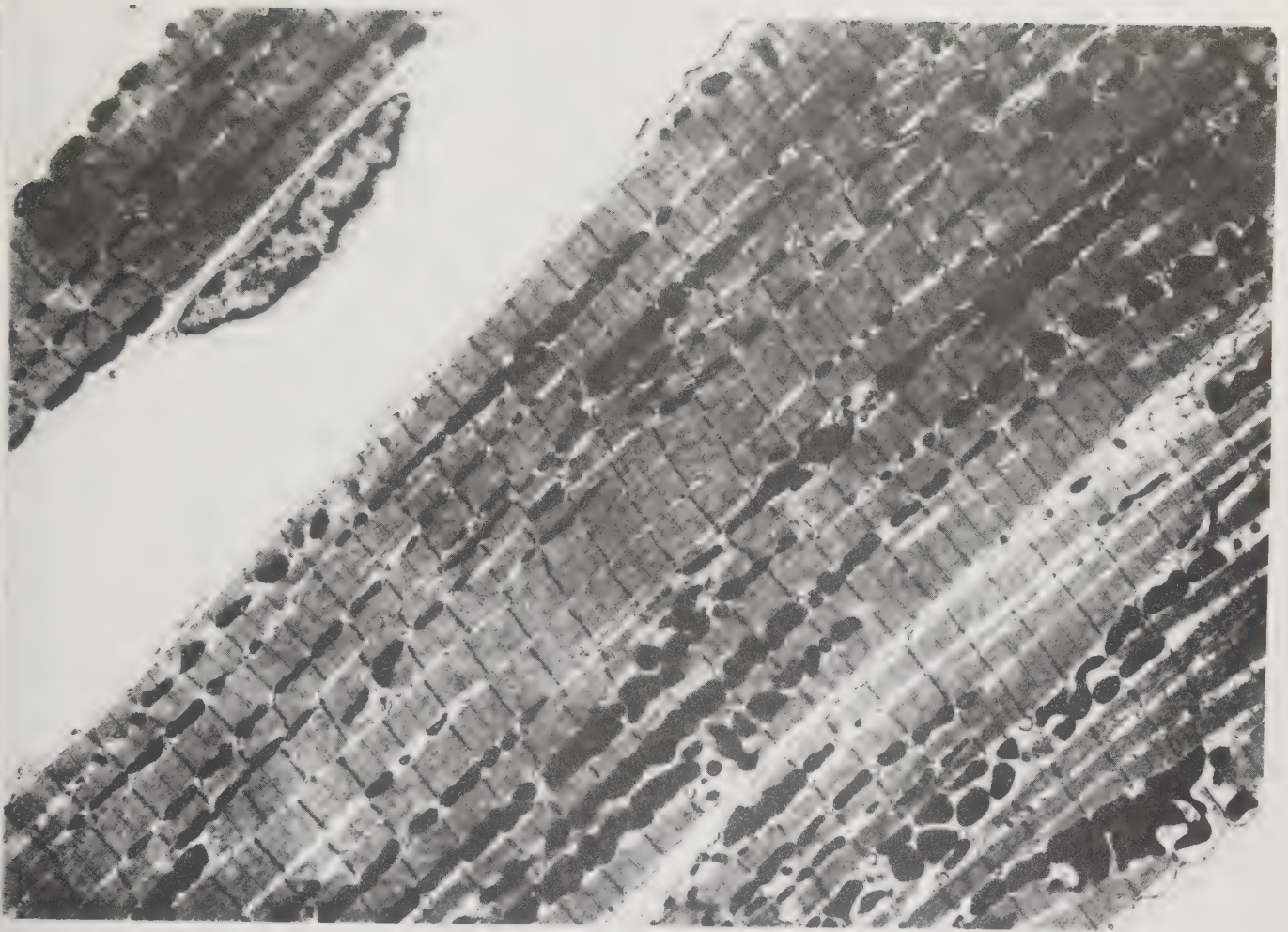


Abb. 17: Hundemyokard (Tier Nr. 24) nach vierstündiger pulsatiler Koronarperfusion (Gewebsentnahme: linker Ventrikel):
Interstitium nicht verbreitert, schmales Kapillarendothel,
Myofibrillen und Mitochondrien unauffällig,
(Elektronenmikroskopische Aufnahme , Vergrößerung 4 790 x).

b) Nicht pulsatile Perfusion

Tier Nr. 9: In der rechten Kammerwand findet sich ein verbreitertes elektronenoptisch leeres Interstitium (Abb. 18). Die Kapillarendothelien sind schmal. In den Herzmuskelzellen ist das Sarkoplasma zwischen den Fibrillen oft verbreitert und elektronenoptisch leer. Das Sarkolem bildet girlandenförmige Protrusionen, auch das subsarkolemmale Plasma ist hier leer und verbreitert. Das Glykogen ist deutlich reduziert, einzelne Fetttropfen sind nachweisbar. Wenige Tubuli des T-Systems sind leicht dilatiert. Zahlreiche Mitochondrien zeigen eine vakuolige Degeneration mit Bildung von Myelinfiguren. Form und Größe der Mitochondrien schwanken deutlich. Im linken Ventrikel ist das Interstitium schmal. In den Herzmuskelzellen ist die Anordnung der Myofibrillen regelmäßig, eine Verbreiterung des Sarkoplasmas fehlt. Glykogen kommt reichlich vor. Auch lipidhaltige Vakuolen werden reichlich gefunden. Vakuolenbildungen in den Mitochondrien sind sehr selten. Im Septum ist das Interstitium meist verbreitert und elektronenoptisch leer. Das Kapillarendothel ist schmal. Der Befund in den Muskelzellen entspricht weitgehend dem des linken Ventrikels. Zusätzlich sind Kontraktionsbänder und starke Überdehnungen einzelner Sarkomeren getroffen. Perinukleär findet sich gelegentlich Lipofuscin. Wenige Mitochondrien schließen wolkiges elektronendichtes Material ein.

Tier Nr. 25: In der rechten Kammerwand findet sich ein teils schmales, teils auch verbreitertes elektronenoptisch leeres Interstitium. Das Kapillarendothel ist schmal. Herdförmig besitzt das Sarkoplasma eine größere Durchlässigkeit für Elektronenstrahlen. An diesen Stellen findet sich eine leichte Polymorphie der sonst gleichförmigen Mitochondrien. Ihre Matrix ist dicht. Vakuolige Degenerationen werden an etwa 10 % der Mitochondrien beobachtet. Der Glykogengehalt ist reduziert. Fetttropfen sind spärlich. In der linken Ventrikelwand ist das Interstitium perikapillar gelegentlich verbreitert. Man erkennt hier ein feingranuläres blasses Material. Im Kapillarendothel ist stellenweise eine lebhaft Vesikulation zu beobachten (Abb. 19). Verbreiterungen des Sarkoplasmas mit vermehrter Elektronendurchlässigkeit kommen nicht vor. Glykogen findet sich reichlich. In einigen Mitochondrien ist eine Vakuolenbildung oder eine fein-vakuolige Aufhellung zwischen den Cristae nachweisbar. Die Matrixgranula



Abb. 18: Hundemyokard (Tier Nr. 9) nach vierstündiger nicht pulsatiler Koronarperfusion (Gewebsentnahme: rechter Ventrikel): oedematöse Verbreiterung des Interstitiums (I), unauffälliges Kapillarendothel, Herzmuskelzellen mit maßiggradigem bis deutlichem intrazellularem Oedem (IO), unregelmäßige Sarkomerenfächer; vakuolige Degeneration zahlreicher Mitochondrien, hochgradige Verminderung des Glykogengehaltes, (Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung 4 975 x)

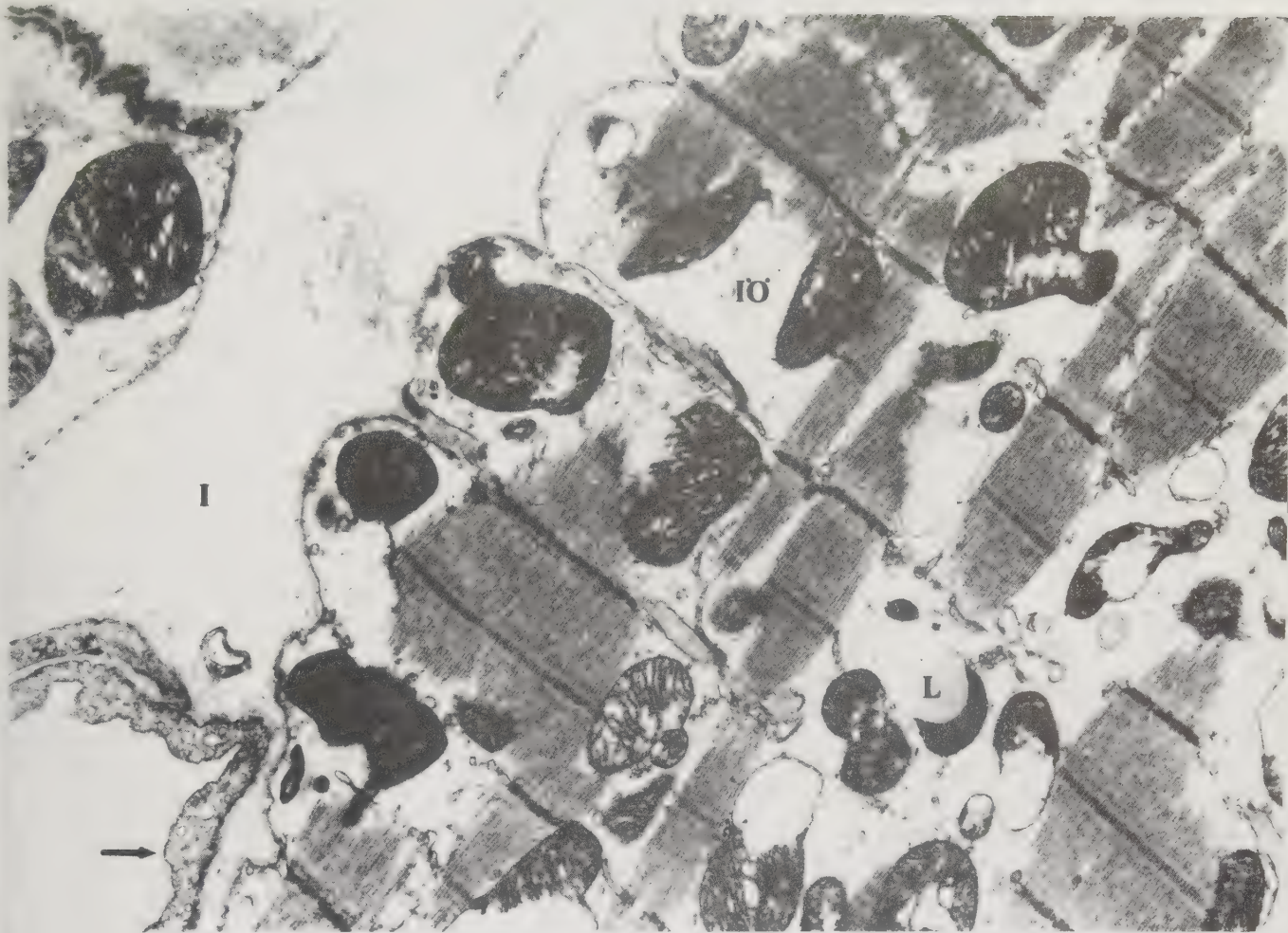


Abb. 19: Hundemyokard (Tier Nr. 25) nach vierstündiger nicht pulsatiler Koronarperfusion (Gewebsentnahme: rechter Ventrikel): oedematöse Verbreiterung des Interstitiums (I), deutliches intrazelluläres Oedem der Herzmuskelzellen (IO), leicht gesteigerte Vesikulation in den Kapillarendothelien (→); vakuolige Degeneration zahlreicher Mitochondrien, fast vollständiger Glykogenverlust, vereinzelt Lipidtropfen (L), (Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung 16 000 x)

sind in einigen Mitochondrien vergrößert. Im Septum ergibt sich ein weitgehend identisches Bild. Die Zahl der vakuolig degenerierten Mitochondrien ist allerdings deutlich größer, auch Myelinfiguren kommen häufig vor. Der Glykogengehalt ist stellenweise reichlich. Im Bereich der Glanzstreifen sind Kontraktionsbänder zu beobachten.

3. Morphometrische Untersuchungen

Der prozentuale Anteil von Muskeltreffern innerhalb eines Planquadrates mit 100 Ablesepunkten ist in der Tabelle 4 angegeben. Eine hohe Zahl von Muskeltreffern bedeutet also ein schmales Interstitium einschließlich der Blutgefäße und damit ein weniger stark ausgeprägtes Oedem im Zwischengewebe. Nach diesen Ausmessungen ergibt sich für die rechte Herzkammer, daß das Oedem endokardnah bei der pulsatilen Perfusion etwas geringer ausgeprägt ist als bei der nicht pulsatilen Perfusion. Im Bereich der linken Herzkammer tritt das Oedem aufgrund dieser Messungen bei der pulsatilen Perfusion etwas stärker in Erscheinung als bei der nicht pulsatilen Perfusion. Dagegen zeigt sich hier epikardnah ein umgedrehtes Verhältnis, hier ist das Oedem bei der pulsatilen Perfusion geringer als bei der nicht pulsatilen Perfusion. Statistisch läßt sich jedoch ein Unterschied, sowohl was die beiden Perfusionsarten untereinander als auch was beide Herzkammern im Vergleich angeht, nicht sichern.

PERFUSION	MUSKELTREFFER (%) UND ENTNAHMESTELLE			
	RECHTER VENTRIKEL		LINKER VENTRIKEL	
	ENDOKARDIAL	EPIKARDIAL	ENDOKARDIAL	EPIKARDIAL
P	70	63	66	74
NP	63	63	69	70

P = PULSATIL

NP = NICHT PULSATIL

Tab. 4: Prozentualer Anteil der Muskulatur an Gesamtgewebe des Myokards (lichtmikroskopische Auswertung) nach vierstündiger pulsatiler und nicht pulsatiler Koronarperfusion. Die Auswertung umfaßte pro Herz 6 000 Ablesepunkte.

E: Diskussion

Durchblutung: Die Induktion von Kammerflimmern führt zu einer deutlichen Steigerung der Koronardurchblutung im Vergleich zu der Durchblutung am schlagenden Herzen (HILTON u. EICHHOLTZ; HAMMOUDA u. KINOSITA; ANREP u. HÄUSLER; SABISTON u. GREGG; LEWIS u. Mitarb.; HOTTENROTT u. Mitarb., 1973, 1974; BUCKBERG u. HOTTENROTT), wobei die Zunahme und die absolute Größe der Durchblutung abhängig sind vom koronaren Perfusionsdruck, vom koronaren Gefäßwiderstand, von der Art des Kammerflimmerns (spontan bzw. elektrisch induziert und unterhalten), von der ausreichenden Entlastung der Ventrikel, von den rheologischen Eigenschaften des Perfusionsmediums und von der Körpertemperatur. Den Grund für die erhöhte Koronardurchblutung sehen die meisten Untersucher darin, daß unter anderem ein Teil der extravasalen Komponente des koronaren Gefäßwiderstandes entfällt und daß der Energiebedarf des flimmernden Herzens größer als beim leerschlagenden und höher als beim arbeitenden Herz ist (HOOKER u. KEHAR; REIS u. Mitarb.; ISOM u. Mitarb.; BUCKBERG u. HOTTENROTT; GROVER u. Mitarb.). Diese Annahme steht jedoch teilweise im Gegensatz zu den Aussagen von WERNET u. Mitarb., die beim Kammer-

flimmern eine pathologische Erhöhung der myokardialen Komponente des koronaren Gefäßwiderstandes sehen.

Vergleichsuntersuchungen über den Einfluß einer pulsatilen und nicht pulsatilen Koronarperfusion auf die Durchblutung des flimmernden Herzens sind bisher nur sehr selten durchgeführt worden.

WAKABAYASHI u. Mitarb. waren die ersten, die mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation untersuchten, wie die Änderung der herkömmlichen nicht pulsatilen Koronarperfusion in eine solche mit pulsierendem Druck und Fluß sich auf die Myokarddurchblutung auswirkte. In beiden Gruppen untersuchten sie jeweils vier Hunde, wobei die Koronarperfusion über eine selektive Pumpe via Aortenwurzel durchgeführt wurde. Die Versuchsdauer betrug 2 Stunden, der koronare Perfusionsdruck in der nicht pulsatilen Gruppe lag bei 100 mm Hg im Mittel, in der pulsatilen Gruppe bei 100/30 mm Hg mit einer Pumpenschlagfrequenz von $60 \cdot \text{min}^{-1}$. Die genannten Untersucher konnten zeigen, daß die Koronardurchblutung bei pulsatiler Perfusion im Mittel deutlich geringer war als in der nicht pulsatilen Gruppe ($116 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ bzw. $62 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$). Hierzu muß jedoch kritisch vermerkt werden, daß die Perfusionsdrucke offensichtlich im Mittel unterschiedlich waren, somit die unterschiedliche Durchblutung alleine schon daraus erklärt werden kann (s. Abb. 4). Schließlich fanden die Untersucher auch, daß die Koronar-

durchblutung im Verlaufe der Versuche zunahm und zwar stärker in der nicht pulsatilen als in der pulsatilen Gruppe.

In einer ähnlichen Versuchsanordnung, ebenfalls an Hunden, konnten HABAL u. Mitarb. die gleichen Veränderungen beobachten. Auch bei ihnen war die Durchblutung in der nicht pulsatilen Gruppe höher als in der pulsatilen Gruppe; sie war nach Ablauf von 120 Minuten signifikant unterschiedlich. Leider macht auch hier ein unterschiedlicher koronarer Perfusionsdruck (80 bzw. 100 mm Hg Mitteldruck) in beiden Kollektiven einen exakten Vergleich unmöglich.

Demgegenüber fanden MOORES u. Mitarbeiter (1977) bei gleichen Perfusionsdrucken eine höhere Durchblutung von Schweineherzen bei pulsatiler Perfusion als bei nicht pulsatiler Perfusion. Der Unterschied war jedoch statistisch signifikant nicht zu sichern, und wegen zu kurzer Versuchsdauer (15 Minuten) konnte über Änderungen über die Zeit keine Aussage gemacht werden.

Der Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur bestätigt, daß die Durchblutung des flimmernden Herzens höher ist als die des leerschlagenden oder arbeitenden Herzens. HIRCHE u. LOCHNER geben zum Vergleich für die Durchblutung des arbeitenden

Hundeherzens in Narkose $94,0 \pm 4,4$ ml/min · Feuchtgewicht des Herzens an, allgemein wird eine Grössenordnung zwischen 60 und 120 ml/min · 100g angenommen (GREGG u. FISHER).

In Übereinstimmung mit WAKABAYASHI u. Mitarb. sowie HABAL u. Mitarb. kann weiter festgestellt werden, daß die Durchblutung des flimmernden Herzens bei einer pulsatilen Perfusion niedriger ist als bei einer nicht pulsatilen, obgleich nur in den eigenen Untersuchungen der koronare Perfusionsdruck in beiden Versuchsreihen gleich war. Ebenso wie in den genannten Untersuchungen ändert sich die Durchblutung über die gesamte Versuchsdauer weniger stark in der pulsatilen als in der nicht pulsatilen Gruppe. Der geringere Anstieg der Koronardurchblutung bei der pulsatilen Perfusion bedeutet also unter der Voraussetzung erhaltener Gefäßautoregulation, daß der Energiebedarf des Myokards praktisch gleich und relativ geringer ist als bei den nicht pulsatil durchströmten Herzen.

Die Qualität der Koronardurchblutung wird jedoch nicht nur durch die absolute GröÙe bestimmt, sondern vor allem auch durch die Blutverteilung innerhalb des Myokards. So fanden BUCKBERG u. HOTTENROTT, daß nach der Induktion von Kammerflimmern das Verhältnis

von endokardialen zu epikardialen Blutfluß bei gleichem Perfusionsdruck von vorher 1,0 auf 1,4 anstieg, also ein erhöhter Blutbedarf gerade des Subendokards beim Flimmern besteht. Wurde der koronare Perfusionsdruck von 100 mm auf 50 mm gesenkt, kam es zu einer Umverteilung des Blutflusses und Zeichen der Ischämie in den subendokardialen Muskelanteilen. Dies weist auf die Wichtigkeit eines ausreichenden Perfusionsdrucks beim flimmernden Herzen hin.

BECKER u. Mitarb. beschrieben schon früher ähnliche Befunde und REUBEN und Mitarb. bestätigten diese.

Auch sie errechneten einen signifikant größeren Quotienten aus endokardialen und epikardialen Blutfluß beim flimmernden als beim schlagenden Herzen. ALLARD u. Mitarb. schränkten diese Aussage ein: nur bei Tieren mit hypertrophierten Herzen kam es zu einer Umverteilung der Durchblutung zu Ungunsten der subendokardialen Bezirke beim flimmernden Herzen, bei normalen Herzen dagegen blieb diese Umverteilung aus. Diese letzten Befunde stützen neuere Untersuchungen von BAIRD u. Mitarb. sowie von COX u. Mitarb., die keinen Unterschied in der Blutverteilung zwischen Subendokard und Epikard beim flimmernden Herzen fanden.

Den Einfluß einer unterschiedlichen Koronarperfusion auf die Blutverteilung im Herzen haben HABAL u. Mitarb.; MOORES u. Mitarb. (1977) sowie SALERNO u. Mitarb. untersucht. Die erstere Gruppe kam zu dem Ergebnis, daß trotz der insgesamt niedrigeren absoluten Myokarddurchblutung bei pulsatiler Perfusion der Quotient aus endokardialer und epikardialer Durchblutung signifikant höher als bei der nicht pulsatilen Perfusion ist. Daraus folgerten sie, daß bei der pulsatilen Perfusion das Subendokard bevorzugt perfundiert wird, die Gefahr der Ischämie bei dieser Perfusionsart damit geringer ist. MOORES u. Mitarb. dagegen fanden einen kleineren Quotienten, den kleinsten im Vergleich zum unterschiedlich perfundierten schlagenden und zum nicht pulsatil perfundierten flimmernden Herzen. SALERNO u. Mitarb. kamen dagegen in ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß bei ausreichend großer Durchblutung die Blutverteilung beim hypertrophierten, flimmernden oder schlagendem Herzen absolut gleich ist, unabhängig von der Art der Perfusion.

In der eigenen Serie wurden Untersuchungen zur Blutverteilung in Abhängigkeit von der Perfusionsart nicht durchgeführt, so daß eigene Aussagen unterbleiben müssen. Es soll jedoch der Kommentar von DE LA ROCHA zu diesem Problem mitgeteilt werden; er bemerkt,

daß bei einem ausreichenden koronaren Perfusionsdruck eine Unterdurchblutung subendokardialer Bezirke nicht zu erwarten ist (siehe auch BRAZIER u. Mitarb., 1977), da bei einem wirksam drainierten, flimmernden Herzen der subendokardiale Druck immer niedriger als der Perfusionsdruck sein dürfte. Diese Voraussetzung war in unseren Versuchen erfüllt.

Für klinische Belange interessant ist schließlich die Mitteilung von CIARDULLO u. Mitarb. (1978), die die Auswirkung einer pulsatilen und nicht pulsatilen Koronarperfusion am flimmernden Herzen auf die Blutversorgung distal einer kritischen Koronararterienstenose untersuchten. Sie fanden, daß der Perfusionsdruck distal der Stenose um 30 - 40 mm Hg niedriger war als der Aortendruck. In dieser Situation kann der extravasale Gewebsdruck beim flimmernden Herzen größer als der Perfusionsdruck werden, so daß die ausreichende Perfusion gerade subendokardialer Bezirke nicht mehr gewährleistet ist. Entsprechend fanden sie auch bei nicht pulsatiler Perfusion am flimmernden Herzen eine geringere Myokarddurchblutung als beim schlagenden Herzen. Die Einführung einer pulsatilen Koronarperfusion erhöhte jedoch wiederum die Durchblutung distal der Stenose und war größenordnungsmäßig mit der vergleichbar, die die Autoren am schlagendem Herzen erzielten.

Sie schlossen daraus, daß in Gegenwart von fluß-reduzierenden Stenosen der Koronararterien beim klinischen Gebrauch von Kammerflimmern die Durchführung einer pulsatilen Koronarperfusion das Auftreten ischämisch bedingter Myokardschäden verhindern kann.

Koronarer Gefäßwiderstand: Wie bereits in der Einleitung erwähnt, regelt beim schlagenden Herzen u.a. die rhythmische Kontraktion des Myokards den koronaren Gefäßwiderstand. Während der Systole werden im Myokard Drücke aufgebaut, die zeitweise den intraventrikulären Druck beträchtlich übersteigen (LASZT u. MÜLLER; KREUZER u. SCHOEPPE). Danach ist zu erwarten, daß der Widerstand während der Systole zumindest beträchtlich ansteigt und der koronare Einstrom gehemmt wird. Beim flimmernden Herzen entfällt diese Regulation und der Widerstand wird vom gleichbleibenden extravasalen Gewebsdruck, vom Tonus der Gefäßmuskulatur - dieser wird wiederum gesteuert durch nutritive Reflexe (Axon-Reflexe) - und vom intraventrikulärem Druck abhängig.

Ausgehend von der Tatsache, daß beim flimmernden Herzen die Durchblutung höher ist als beim schlagenden Herzen, muß angenommen werden, daß sich der

koronare Gefäßwiderstand nach Induktion von Kammerflimmern vermindert. Dafür sprechen auch ältere Befunde von SABISTON u. GREGG und LEWIS u. Mitarb. Diese Autoren ließen in ihren Untersuchungen Herzen eine bestimmte Arbeit leisten, so daß die Koronardurchblutung eine der gleichbleibenden Arbeit entsprechende Höhe hatte. Wurde unter diesen Bedingungen ein kurzfristiger Herzstillstand durch Kammerflimmern ausgelöst, so stieg die Koronardurchblutung stets an. Die Mehrdurchblutung betrug bei SABISTON u. GREGG ebenso wie bei LEWIS u. Mitarb. etwa 50 %. Diese Befunde sind nur so zu erklären, daß durch das Kammerflimmern ein wesentlicher Teil der extravasalen Komponente des Widerstandes wegfällt.

Das Ausmaß der Widerstandsverminderung beim flimmernden Herzen ist bei der pulsatil durchgeführten Koronarperfusion offenbar jedoch geringer als bei der nicht pulsatilen Perfusion; im Verlauf der eigenen Experimente sinkt der Widerstand bei beiden Perfusionsarten mäßig ab, stärker jedoch in der nicht pulsatilen Gruppe. Es kann hieraus abgeleitet werden, daß in beiden Kollektiven ein erhöhter

Energiebedarf (HOOKER u. KEHAR, 1933) durch die primäre Steigerung der Durchblutung ausreichend gedeckt und eine stärkere Vasodilatation nicht erforderlich ist. Daß prinzipiell eine weitere Senkung des koronaren Gefäßwiderstandes möglich war, konnte durch die Gabe von Adenosin oder durch eine kurze Ischämie mit nachfolgender reaktiver Hyperämie am Ende der eigenen Versuche gewiesen werden. Bei gleichem Perfusionsdruck stieg die Koronardurchblutung dann auf mehr als das Doppelte an.

WAKABAYASHI u. Mitarb. ebenso wie HABAL u. Mitarb. bestätigen diese Befunde. Auch bei ihnen ist der koronare Gefäßwiderstand in der pulsatilen Gruppe höher als in der Vergleichsgruppe und nimmt über die Versuchsdauer weniger stark ab. Der sich nur unwesentlich ändernde Koronargefäßwiderstand kann als Zeichen einer qualitativ besseren Gewebsdurchblutung angesehen werden.

Somit scheint die pulsatile Koronarperfusion für die Protektion des Myokards vorteilhafter zu sein, da ein weniger großer Anteil der Koronarreserve angegriffen wird.

Sauerstoffverbrauch: Messungen über den Sauerstoffverbrauch des Herzens während der extrakorporalen Zirkulation mit erhaltener Koronarperfusion führte erstmalig SENNING (1952) durch. Er stellte fest, daß die Sauerstoffaufnahme beim induzierten Kammerflimmern genauso hoch war wie beim Bestehen eines regelmäßigen Sinusrhythmus. PAUL u. Mitarb. berichteten dann, daß die Sauerstoffaufnahme des flimmernden Herzens nur bei 50 % der Vergleichswerte bei schlagendem Herzen lag. Ihre Versuche erscheinen jedoch methodisch recht fragwürdig (keine Angabe des koronaren Perfusionsdruckes, keine Entlastung der Ventrikel während des Flimmerns).

Ausführliche Untersuchungen von HOTTENROTT u. Mitarb. (1974) haben gezeigt, daß bei Normothermie der Sauerstoffbedarf des kreislaufarbeitenden Herzens (Aortendruck 100 mm Hg, Herzfrequenz 100 Schläge/min, Herzminutenvolumen 1,5 - 2,5 l/min) etwa bei 6 ml/min · 100g liegt. Bei leerschlagendem und mit gleichem Druck nicht pulsatil perfundierten Herzen sinkt der Bedarf auf etwa die Hälfte. Dagegen entspricht der Sauerstoffverbrauch des flimmernden Herzens, wenn es nicht pulsatil perfundiert wird, fast dem des arbeitenden Herzens (5 ml/min · 100g). Sie bestätig-

ten damit die schon 15 Jahre zuvor erhobenen Befunde von HOFFMEISTER u. Mitarb., die den Sauerstoffbedarf für das normalschlagende Herz mit $6,5 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$, für das leerschlagende Herz mit $4 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ und für das flimmernde Herz mit $5 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ angaben (arterieller Mitteldruck 90 mm Hg).

Auch GROVER u. Mitarbeiter erzielten im Prinzip ähnliche Ergebnisse. Sie fanden allerdings bei ihren Messungen am flimmernden Herzen deutlich höhere Werte. Zu Versuchsbeginn lag der Sauerstoffverbrauch bei etwa $10 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$, nach 60 Minuten bei $12 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ (Perfusionsdruck 70 mm Hg).

Den Einfluß einer pulsatilen Koronarperfusion am flimmernden Herzen auf den Sauerstoffverbrauch haben WAKABAYASHI u. Mitarb.; HABAL u. Mitarb. sowie MOORES u. Mitarb. (1977) untersucht. Sie fanden übereinstimmend eine erniedrigte Sauerstoffaufnahme im Vergleich zu nicht pulsatil perfundierten Herzen, die Untersuchungsergebnisse waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

Diese Aussage kann durch die eigenen Untersuchungen voll bestätigt werden. Auch hier beträgt die Differenz in der Sauerstoffaufnahme minimal $0,9 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$, maximal jedoch bis zu $3,2 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$. Auch hier läßt sich ein statistischer Unterschied zwischen beiden Perfusionsarten jedoch nicht sichern.

Betrachtet man den Sauerstoffverbrauch und die Durchblutung in den eigenen Versuchen, so ergibt sich, daß die Sauerstoffextraktion ($AVD O_2$) in der pulsatil perfundierten Gruppe höher ist als in der nicht pulsatil perfundierten. Eine bessere Sauerstoffutilisation könnte für einen qualitativ besseren Stoffwechsel und damit für eine bessere Mikrozirkulation sprechen und die niedrigere koronare Durchblutung bei der pulsatil durchgeführten Koronarperfusion miterklären.

Diese Ergebnisse lassen sich in Beziehung setzen zu Befunden, die ARNOLD u. Mitarb. erzielten, als sie - allerdings in einer ganz anderen Versuchsanordnung - den Einfluß des koronaren Perfusionsdruckes bzw. der Koronardurchblutung auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch beim isovolumetrisch arbeitenden Meerschweinchenherz untersuchten. Sie kamen zu dem Schluß, "daß der Druck in den Koronargefäßen - unabhängig von der Größe des Durchflusses einen positiv-inotropen und dadurch stoffwechselsteigernden Effekt ausübt. Dieser wird über eine vermehrte Faserspannung erklärt, die durch eine als Gartenschlaucheffekt bezeichnete Streckung der Koronargefäße infolge des erhöhten Perfusionsdruckes

zustande kommen könnte". Der Sauerstoffverbrauch wäre danach also vor allem vom koronaren Perfusionsdruck und weniger von der Koronardurchblutung abhängig.

Der in den eigenen Versuchen konstant gehaltene koronare Perfusionsdruck und der nur gering unterschiedliche Sauerstoffverbrauch über die Versuchszeit bestätigen auch für das flimmernde Herz diese Aussage, unabhängig davon, ob die Koronarperfusion pulsatil oder nicht pulsatil ist.

Lactatstoffwechsel: Das Herz gewinnt seine Energie hauptsächlich durch die Oxydation von Glucose, Milchsäure und freien Fettsäuren, wobei die Anteile der einzelnen Substrate in Abhängigkeit von der Konzentration deutlich schwanken und die Substrate sich gegenseitig ergänzen können (HIRCHE). So kann die Lactatextraktion zwischen 10 und 85 % betragen.

Eine positive Lactatextraktion (positive AVD) wird als Zeichen einer ausreichenden Sauerstoffversorgung des Myokards angesehen. BRETSCHNEIDER (1957, 1961) fand, daß bei einer Senkung der Sauerstoffsättigung des venösen Koronarblutes unter 7 Vol % es zu einer Umkehr der arterio-venösen Milchsäuredifferenz und

und zu einem dynamischen Versagen des Herzens kam.

Untersuchungen über die Substratverwertung des flimmernden Herzens liegen von nur wenigen Untersuchern vor und sind nur schwer miteinander vergleichbar.

HOOKE u. KEHAR schlossen aus Glucoseverbrauch und CO_2 -Produktion, daß der Kohlehydratstoffwechsel des flimmernden Herzens gesteigert ist und damit die höhere Durchblutung erklärt werden kann. Die Bestimmungen von HOTTENROTT u. Mitarb. (1974) sowie von BRAZIER u. Mitarb. (1974) zeigen, daß die Lactatextraktion des flimmernden Herzens niedriger ist als die des arbeitenden und leerschlagenden Herzens. Signifikante Unterschiede lassen sich jedoch nicht feststellen. Durch die Einführung einer pulsatischen Koronarperfusion ändert sich die Lactatextraktion nur unwesentlich wie MOORES u. Mitarb. (1977); WAKABAYASHI u. Mitarb. sowie HABAL u. Mitarb. übereinstimmend zeigen konnten.

ISOM u. Mitarb. sowie GROVER u. Mitarb. fanden dagegen eine negative arterio-venöse Differenz und damit eine Lactatproduktion als Zeichen eines anaeroben Stoffwechsels beim flimmernden Herzen. Die gleichzeitige Untersuchung des ATP-Spiegels im Gewebe (keine Verminderung gegenüber dem leerschlagenden Herzen) ließ jedoch eine unzureichende Sauer-

stoffversorgung als Grund für die Lactatproduktion fraglich erscheinen.

In den eigenen Untersuchungen läßt sich durchweg eine positive arterio-venöse Differenz aus dem Lactatgehalt errechnen; das heißt, es kam zu einem Milchsäureverbrauch beim flimmernden Herzen. Damit werden die Ergebnisse von BRAZIER u. Mitarb. (1974) und HOTTENROTT u. Mitarb. (1974) bestätigt. Ebenso wie bei den anderen Untersuchern ist die Lactatextraktion gleichzeitig auch unabhängig von der Art der Koronarperfusion.

Es scheint jedoch so zu sein, daß pulsatil perfundierte flimmernde Herzen einen größeren Teil ihrer Energiegewinnung als Milchsäure bestreiten, da die Lactatextraktion hier größer ist als bei der nicht pulsatilen Perfusion.

Im übrigen weisen die meisten Untersucher darauf hin, daß die Bestimmung des Lactats einer relativ großen Fehlerbreite unterliegt und daß deshalb Schlußfolgerungen aus der Lactatbestimmung allein nur mit Vorbehalt zu ziehen sind.

Hämatologische Untersuchungen: Die Interpretation des Einflusses einer pulsatilen Koronarperfusion im Vergleich zu einer nicht pulsatilen am flimmernden Herzen auf den Hämoglobingehalt, auf den Hämatokrit sowie auf den Plasma-hämoglobinspiegel ist aufgrund unserer Versuchsanordnung nicht möglich, da die Einwirkungen der gleichzeitig durchgeführten nicht pulsatilen extrakorporalen Zirkulation die Meßergebnisse verwischen.

Enzyme: Untersuchungen über das Verhalten von Serum-Enzym-Aktivitäten in Abhängigkeit von der Perfusionsform des Herzens liegen für die tierexperimentell durchgeführten extrakorporale Zirkulation nicht vor. Dagegen gibt es aus der Klinik eine Vielzahl von Messungen im Anschluß an kardio-chirurgische Eingriffe (STRUCK u. Mitarb.; BOLOOKI u. Mitarb.; NEUTZE u. Mitarb.; MOORE u. Mitarb.; RAY u. Mitarb.; KRIAN u. Mitarb.; DORING u. Mitarb.; BRISSE u. Mitarb.) mit dem Ziel, aus dem spezifischen Verhalten der Enzyme Rückschlüsse auf Myokardveränderungen, die durch die Operation bedingt waren oder postoperativ neu aufgetreten sind, zu ziehen. Die Interpretation und der Vergleich der Befunde untereinander wird erschwert durch das Vorliegen unterschiedlicher Grunderkrankungen des Myokards, unterschiedlich langer Bypasszeiten, unter-

schiedlicher Operationstechniken sowie der mangelnden Organspezifität der meisten Enzyme.

Trotz der genannten Schwierigkeiten und Einschränkungen konnten ISOM u. Mitarb.; KRIAN u. Mitarb., sowie DÖRING u. Mitarb. in ihren Untersuchungen am Menschen zeigen, daß, unabhängig von der Art der Myokardprotektion (Koronarperfusion, Kardioplegie), es in jedem Fall zu einem massiven Anstieg der myokardspezifischen Enzymaktivitäten während der extrakorporalen Zirkulation kommt. Die Operation am Herzen selbst bedeutet also eine nicht unerhebliche Verletzung des Myokards, die ihrerseits natürlich von der Art der durchgeführten Operation abhängt.

Sie stiegen im Untersuchungsgut von KRIAN bei 20 Patienten, die wegen angeborener Herzerkrankung operiert wurden und wahrscheinlich präoperativ ein " gesundes " Myokard hatten, nach einer durchschnittlichen extrakorporalen Zirkulationsdauer von 91 Minuten die Aktivität der LDH auf ca. 500 mU/l, die der α -HBDH auf 35 mU/l und die der CK auf 380 mU/l an. Bei erworbenen Herzerkrankungen (Klappenersatzoperationen) untersuchten ISOM u. Mitarb. das Verhalten von CK und LDH in Abhängigkeit vom Zustand des Myokards während der extrakorporalen Zirkulation. Beim flimmernden Herzen stieg die LDH im Mittel auf 644 mU/l, die CPK auf 239 mU/l an, wohingegen die Enzymaktivitäten bei leerschlagendem Herzen deutlich niedriger

waren (LDH 345 mU/l, CPK 206 mU/l). Sie zogen daraus den berechtigten Schluß, daß es für das Herz während der Operation besser ist zu schlagen, als zu flimmern.

In Analogie zu den hämatologischen Ergebnissen kann in den Eigenuntersuchungen nur die Frage beantwortet werden, wie der Zusatz einer pulsatilen Pumpe für die Koronarperfusion am flimmernden Herzen im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation das Verhalten der spezifischen Enzymaktivitäten beeinflusst. Erwartungsgemäß steigen alle Enzyme im Verlauf der Untersuchungen stark an, ein signifikanter Unterschied zwischen pulsatiler und nicht pulsatiler Koronarperfusion besteht nicht, so daß geschlossen werden kann, daß die Benutzung einer pulsatilen Pumpe sich weder nachteilig noch vorteilhaft auf die Enzym-Freisetzung des Myokards auswirkt. Die absoluten Werte der Enzymaktivitäten halten sich - wenn sie überhaupt mit Ergebnissen am Menschen vergleichbar sind - in durchaus akzeptablen Grenzen. Interessanterweise ist der Quotient aus den relativ myokardspezifischen Enzymen CK-MB und CK erheblich größer (im Mittel 0,84) als in den Untersuchungen von KRIAN u. Mitarb. und DORING u. Mitarb. und dies von Anfang an. Eine Begründung für dieses Phänomen mag darin liegen, daß die Aussagekraft der Enzymmessungen bei gleichzeitiger erheblicher Hämolyse - und diese liegt in den eigenen Untersuchungen vor - eingeschränkt ist.

Im ubrigen gibt es zur Zeit Hinweise darauf, daß vom Isoenzym CK-MB noch weitere Untereinheiten existieren, die einerseits unterschiedlich entweder im Zytoplasma oder an den Mitochondrien fixiert sind und die andererseits auch unterschiedliche biologische Halbwertzeiten haben. In Abhängigkeit von der Stärke und der Lokalisation der Zellschädigung kann es somit auch zu einer unterschiedlichen Enzymfreisetzung kommen. Diese neueren Erkenntnisse können durchaus die unterschiedlichen Meßergebnisse aus der Literatur und in den eigenen Untersuchungen erklären.

Wassereinlagerung ins Myokard: Während der routinemäßig durchgeführten extrakorporalen Zirkulation treten im Bereich des Kapillargebietes Änderungen auf, die zu einer Flüssigkeitsverlagerung vom intra- in den extravasalen Raum führen. Als hauptsächliche Gründe dafür werden genannt:

1. der nicht pulsierende Fluß ändert den hydrostatischen Druck im Kapillargebiet,
2. die Füllung des Oxygenators mit kristalloiden Lösungen stört das osmotische Gleichgewicht durch die Verminderung des kolloid-osmotischen Druckes,
3. die Ausbildung eines sekundären Hyperaldosteronismus,
4. die Temperaturänderungen und Veränderungen der Blutgase stören den Flüssigkeitsaustausch an der Kapillar-

membran direkt (SATTER).

Untersuchungen darüber, welchen Einfluß die extrakorporale Zirkulation mit erhaltener Koronarperfusion auf die Wassereinlagerungen ins Myokard hat, liegen nur in begrenzter Zahl vor. Der Einfluß einer pulsatilen Koronarperfusion ist in diesem Zusammenhang überhaupt noch nicht untersucht worden.

Bei SENNING (1967) findet sich in einer Arbeit über Erfahrungen bei selektiver Koronarperfusion der Hinweis, daß das flimmernde Hundeherz bei einer einstündigen nicht pulsatilen Perfusion mit " 35 gradigem " Blut eine 50 %ige Gewichtszunahme erfährt. Der koronare Perfusionsdruck wird hier leider nicht exakt angegeben (70 - 140 mm Hg). Diese Gewichtsvermehrung erklärt der Autor sich so, daß bei schlagendem Herzen der Druck in den Kapillaren während der Kontraktionsphase niedriger als der Gewebsdruck und niedriger als der systolische Aortendruck ist (LASZT u. MULLER; KREUZER u. SCHÖPPE). In der Erschlaffungsphase liegt der Kapillardruck dann etwas höher als der Gewebsdruck. In Abhängigkeit vom onkotischen Druck kommt es dann bei der Durchblutung der Kapillaren auch zu einer Füllung der Sinusoide in der Muskulatur mit extravasaler Flüssigkeit. Während der Kontraktion werden diese Sinusoide dann wieder in die Kapillaren entleert. Beim Kammerflimmern sind die physiologischen

Druckverhältnisse gestört und die Sinusoide werden durch die fehlende Kontraktion nicht mehr entleert - es kommt zum Oedem im Myokard.

In einer ausführlichen Untersuchung haben UTLEY u. Mitarb. den Einfluß der extrakorporalen Zirkulation auf den myokardialen Wassergehalt untersucht. Aufgrund von Trocken- und Feuchtgewichtsbestimmungen kommen sie zu dem Ergebnis, daß nach einer 2 - 3 stündigen Versuchsdauer (mittlerer arterieller Druck 60 - 100 mm Hg) keine Zunahme des Wassergehaltes beim flimmernden, normothermen, nicht pulsatil perfundierten Hundeherzen festzustellen ist. Leider gibt es hier keinen Hinweis auf die Zusammensetzung des Perfusats.

SALISBURY u. Mitarb. (1961) fanden eine Abhängigkeit des myokardialen Wassergehaltes unter anderem vom koronaren Perfusionsdruck und von der Art des verwendeten Oxygenators. Bei Benutzung eines Scheiben-Oxygenators fanden sie am isolierten Herzen kein Oedem. Bei einem koronaren Perfusionsdruck (nicht pulsatil) über 150 mm Hg sahen sie ein deutliches Oedem, ein Absinken des Perfusionsdruckes auf unter 50 mm Hg führte zu einer Oedemrückbildung.

In einer neueren Arbeit untersuchten LAKS u. Mitarb. den Einfluß der extrakorporalen Zirkulation auf den Wassergehalt des Hundemyokards, wobei sie kolloidale und

kristalloide Hämodilution in Normothermie verglichen. Sie bezogen sich dabei auf Arbeiten von COOPER u. Mitarb. und ERDMANN u. Mitarb., die feststellten, daß allein schon durch die Hämodilution mit kristalloider Lösung ohne kardiopulmonalen Bypass beim Hund eine Zunahme des extravasalen Wassers in der Lunge und im Herzen festgestellt werden kann. Kritischerweise sei hier angemerkt, daß die zuletzt genannten Autoren ihre Ergebnisse bei Versuchen erzielten, in denen sie eine Blutverdünnung mit Hämatokritwerten unter 10 % anwandten. Für klinische Belange haben diese Versuche daher keine Relevanz.

LAKS u. Mitarb. bestimmten den Anteil des extravasalen myokardialen Wassers durch Wägung, Indikatorverdünnungsmethoden und durch die Verwendung von schwerem Wasser (Tritium). Sie kamen zu folgenden Ergebnissen: eine einstündige extrakorporale Zirkulation ohne Hämodilution führt am schlagenden Herzen zu einer Zunahme des extravasalen Wassers von durchschnittlich 5,7 %. Eine mit kolloidaler Lösung erzielte Hämodilution bedingt eine Wasserzunahme in der gleichen Größenordnung. Dagegen fanden sie bei der Verwendung kristalloider Lösungen für die Hämodilution eine Zunahme des extravasalen myokardialen Wassers von durchschnittlich 30,3 %. Auch bei

ihnen wurde eine hochgradige Hämodilution durchgeführt, dann im Verlauf der Experimente fiel der Hämatokrit von ursprünglich 28,6 % auf 9,5 % ab.

Im Vergleich zu diesen Ergebnissen kann die in den eigenen Experimenten durchgeführte mäßige Hämodilution mit Ringerlactat-Lösung (35 ml/kg Körpergewicht) weitgehend außer acht gelassen werden. Wie aus der Tab. 1 ersichtlich kam es nur zu einem Hämatokritabfall auf 32 % in der pulsatil perfundierten und auf 27 % in der nicht pulsatilen Gruppe. Auch nach Beendigung der Versuche waren die Hämatokrit-Werte nur unwesentlich niedriger. Die aufgrund von Trockengewichtsbestimmungen des ganzen Herzens erzielten eigenen Ergebnisse zeigen jedoch eine Zunahme der Herzgewichte in beiden Gruppen und zwar in unterschiedlichem Ausmaß über die Versuchsdauer. Die Interpretation der eigenen Versuche ergibt, daß eine pulsatile Perfusion der Tendenz zur Flüssigkeitseinlagerung ins Myokard weniger Vorschub leistet. Man könnte davon ausgehen, daß die Pulsation der Koronararterien beim flimmernden Herzen den Flüssigkeitsaustausch im Bereich der Kapillaren verbessert und daß die Sinusoide weniger stark aufgefüllt werden. Durch die pulsatile Perfusion allein kann jedoch eine Oedembildung nicht verhindert werden.

In diesem Zusammenhang scheinen Untersuchungen von CELIS u. Mitarb. sowie von TAIRA u. Mitarb. über den

kardialen Lymphfluß unter verschiedenen Bedingungen von Interesse. Beide Untersucher stellten fest, daß die Abwesenheit der rhythmischen Muskelkontraktion während des Kammerflimmerns zu einer längeren Verweildauer der Lymphe am Herzen und zu einer niedrigeren Flußgeschwindigkeit der Lymphe führt. Welchen Einfluß der verminderte Lymphfluß auf die Oedembildung des Myokards hat, bleibt offen und kann aus den eigenen Untersuchungen nicht beantwortet werden. Zusätzlich zu bedenken ist, daß durch das Ansetzen einer Klemme um Aorta und Pulmonalarterienstamm der Lymphfluß sicherlich behindert ist und daß ein Teil der Gewichtszunahme des Myokards dadurch erklärt werden kann (JACOBS u. Mitarb., 1976).

Untersuchungen zur Dehnbarkeit: In ihren Versuchen konnten SALISBURY u. Mitarb. (1960) zeigen, daß ein Myokardoedem die Dehnbarkeit des Myokards zwar vermindert, die Kontraktilität der Muskulatur jedoch nicht herabsetzt. Sie maßen den systolischen Spitzendruck und den diastolischen Druck bei konstant gehaltenem Ventrikelvolumen. Beim Vorliegen eines Oedems werteten sie die Erhöhung des diastolischen Druckes bei gleichzeitig unverändertem systolischen Spitzendruck als Compliance-Verminderung ohne Kontraktilitätsänderung. UTLEY u. Mitarb. bemerkten dazu aus klinischer Sicht, daß sie sehr beeindruckt von der

Tatsache waren, daß nach einem mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation durchgeführten Klappenersatz viele Patienten zwar im Stande wären, einen adäquaten systolischen Druck aufzubringen, die Schlagvolumina aber trotz eines erhöhten linken Vorhofdrucks sehr klein wären. Auch sie sind der Meinung, daß durch das während der extrakorporalen Zirkulation entstandene Myokard-oedem es eher zu einer verminderten Compliance als zu einer Verminderung der Kontraktilität der Herzen kommt. HAGL u. Mitarb. sahen ebenfalls nach Erzielung eines Myokardoedems durch kurzzeitige Erhöhung des koronaren Perfusionsdruckes auf 200 mm Hg am isolierten Herzen eine deutliche Linksverschiebung der Ruhedehnungskurve. Die gleichen Veränderungen konnten sie nach Senkung des Hämatokrits auf 20 % bei konstant gehaltenem koronaren Perfusionsdruck und bei konstant gehaltenen Ventrikelvolumina beobachten. Auch CROSS u. Mitarb. messen den koronaren Perfusionsdruck den größten Einfluß auf die Oedementstehung und damit auf die Lage der Ruhedehnungskurve bei (je höher der Perfusionsdruck, um so steiler die Ruhedehnungskurve).

Als einzige vor uns haben HABAL u. Mitarb. über die Änderung der Compliance beim flimmernden Herzen in Abhängigkeit von der Art der Koronarperfusion berichtet. Sie be-

nutzten ebenso wie andere Untersucher einen in den linken Ventrikel vorgeschobenen Latexballon.

Übereinstimmend mit unseren eigenen Ergebnissen fanden sie, daß bei den gleichen Ventrikelvolumina die zur Dehnung erforderlichen Ventrikeldrucke in der pulsatilen Gruppe signifikant niedriger als in der nicht pulsatilen waren. Sie stellten ebenso fest, daß in beiden Gruppen mit der Zeit die Dehnbarkeit des Ventrikelmyokards abnahm, der Grad der Complianceverminderung aber in der nicht pulsatilen Gruppe größer war.

Im Vergleich zu den eigenen Kurven verlaufen die Kurven bei HABAL u. Mitarb. etwas flacher. Die eigenen Kurven ähneln den auch von BRAZIER u. Mitarb. (1977) bei der nicht pulsatilen Koronarperfusion des flimmernden Herzens gewonnenen. Bei diesen Autoren verlaufen die Kurven allerdings noch etwas steiler, was u.a. damit erklärt werden kann, daß der koronare Perfusionsdruck mit 100 mm Hg etwas höher als in den eigenen Versuchen (80 mm Hg) war. Leider haben diese Autoren eine pulsatile Koronarperfusion nicht durchgeführt.

Es gilt also festzustellen, daß die Dehnbarkeit durch Kammerflimmern bei Verwendung nicht pulsatiler Koronarperfusion mehr abnimmt als bei pulsatiler Koronarperfusion. Die Abnahme der Compliance kann aber über die Versuchsdauer durch eine pulsatile Koronarperfusion nicht

verhindert werden.

Licht- und Elektronenmikroskopie: Die morphologischen Untersuchungen des Myokards ergeben nach pulsatiler und nach nicht pulsatiler Perfusion strukturelle Veränderungen innerhalb des Herzmuskels.

Lichtmikroskopisch fällt ein wechselnd starkes Oedem des Interstitiums mit umschriebenen subendokardialen Blutungen auf. Daneben kommen einzelne Muskelzellen mit vermehrter Eosinophilie des Plasmas vor. Schließlich werden auch einige Muskelfasern beobachtet, die nach lichtmikroskopischen Kriterien nekrotisch sind. Auffällig darüberhinaus ist auch die große Anzahl von Kontraktionsbändern. Diese Veränderungen sind in allen vier lichtmikroskopisch untersuchten Herzen im rechten Ventrikel, im Septum und in der linken Kammerwand auffällig.

Unterschiede qualitativer Art sind jedoch nach pulsatiler oder nicht pulsatiler Perfusion nicht zu erkennen. Es fällt allerdings auf, daß die genannten Veränderungen sowohl bei allen vier untersuchten Herzen als auch an allen untersuchten Stellen jedes einzelnen Herzens von wechselnder Quantität sind. Bevorzugt betroffen sind dabei die subendokardialen Kammerwandschichten. Für diese Lokalisation können auch die während des Versuchs unvermeidbaren mechanischen Irritationen mitverantwortlich

sein. Zu diskutieren ist, ob eine Hypoxie für die etwas stärkere Schädigung der inneren Wandschichten von Bedeutung ist.

Es ist bekannt (BUCHNER), daß sich eine allgemeine Hypoxie am Herzen insbesondere in den Innenschichten der linken Kammerwand auswirkt. Schließlich ist jedoch auch aus neueren Untersuchungen bekannt (BORCHARD, 1978; WALDENSTRÖM u. Mitarb.), daß Katecholamin-Freisetzungen einzelner Nervenendigungen eine größere Bedeutung bei der Entstehung fleckförmiger Herzmuskelveränderungen zukommt. Ob diese Pathogenese hier eine Rolle spielt, kann jedoch nicht entschieden werden.

Bei der Durchsicht der lichtmikroskopischen Haematoxylin-Eosin gefärbten Präparate entsteht der Eindruck, als seien die genannten Schädigungen des Myokards in den pulsatil durchströmten Herzen etwas geringer. Insbesondere wirkt das Interstitium der Herzen nach einer nicht pulsatilen Perfusion breiter. Um diesen Eindruck zu objektivieren, wurden morphometrische Untersuchungen an Semidünnschnitten von Myokardstückchen ausgeführt, die in Epon eingebettet waren. Zur Beurteilung der Breite des Interstitiums ist ein normaler Paraffinschnitt ungeeignet, da durch einen unterschiedlich kräftigen Druck auf das Deckglas beim Eindecken sich ein inter-

stitielles Oedem " produzieren " läßt. Bei der Epon-einbettung wird infolge der Durchtränkung des Gewebes mit dem flüssigen Kunststoff ein Auseinanderweichen der Strukturen nach Polymerisation des Materials verhindert. Die morphometrischen Untersuchungen können jedoch den an den Paraffinschnitten gewonnenen Eindruck eines stärkeren interstitiellen Oedems nach nicht pulsatilem Perfusion nicht bestätigen. Das Oedem ist weder in der Innenschicht der Kammerwände der vier untersuchten Herzen noch in **den epikardnahen Schichten der nicht pulsatile durchströmten Herzen regelmäßig stärker.**

Die feinstrukturellen Veränderungen betreffen in beiden Untersuchungsgruppen sowohl das Interstitium als auch die Herzmuskelzellen. Das Interstitium ist insbesondere perikapillär oft deutlich verbreitert. Dabei sind die elektronenoptisch leeren oder von einem wenig elektrodichten Material angefüllten Räume als perivaskuläres Oedem zu interpretieren. Schwierigkeiten macht jedoch die Antwort auf die Frage, wie es aus pathologisch-anatomischer Sicht zur Oedembildung kommt. Die Kapillaren des Herzmuskels sind dem geschlossenen Typ zuzuordnen (BENNETT u. Mitarb.), daß heißt, eine Endothelzellschicht ohne Lücken oder Poren wird von einer kontinuierlichen Basalmembran außen umgeben. Interzellular-

läre Lücken finden sich auch in den Kapillaren innerhalb der oedematös verbreiterten Bezirke des Interstitiums nicht. Auch die Mikrovesikulation scheint in den Endothelzellen nur vereinzelt geringfügig gesteigert. Damit werden also morphologische Hinweise auf eine vermehrte Flüssigkeitspassage durch die Gefäßwand vermißt. Auch typische hypoxische Endothelzellschädigungen in Form einer Schwellung der Endothelzellen oder zelluläre Blasenbildung mit der Möglichkeit einer Lumenverlegung fehlen vollständig. In der Regel ist das Kapillarendothel in allen untersuchten Schnitten sehr schmal. Diskutiert werden muß daher die Möglichkeit einer Oedementstehung infolge eines verminderten Abstroms. Es ist vorstellbar, daß durch Manipulationen an den großen Gefäßstämmen des Herzens im Rahmen der gewählten Versuchsbedingungen der Lymphabfluß aus den Herzen behindert wird (JACOBS u. Mitarb., 1976).

Die an einem Teil der Herzmuskelzellen beobachteten feinstrukturellen Veränderungen entsprechen denen, wie sie aus der Literatur im Rahmen hypoxischer Schädigungen des Myokards bekannt sind. Hier sind insbesondere ein wechselnd starker, zum Teil deutlicher Glykogenverlust zu erwähnen (THEMANN; HAUSAMEN u. POCHE; BÜCHNER u. ONISHI) sowie eine vakuolige Degeneration einzelner oder auch zahlreicher Mitochondrien.

Die hier gefundene Mitochondrienveränderung weicht allerdings von den Beobachtungen nach Hypoxie etwas ab (BÜCHNER u. ONISHI). In den vorliegenden Experimenten ist die allgemeine ödematöse Aufhellung der Matrix der Mitochondrien mit Cristolyse weniger stark ausgeprägt als eine umschriebene blasige Vakuolenbildung, bei der häufig Myelinfiguren zu beobachten sind. Die Schädigung der Mitochondrien muß nach den vorausgegangenen 4 Stunden Koronarperfusion als umschrieben bezeichnet werden. Die Anwesenheit von klumpigem elektronendichten Material in den Mitochondrien soll nach Auffassung von MEESEN und auch von BÜCHNER u. ONISHI Folge einer akuten Hypoxie sein.

Gelegentlich werden Gruppen von geschädigten Mitochondrien durch eine gemeinsame Membran vom übrigen Sarkoplasma abgegrenzt. Möglicherweise ist hierin der erste Schritt einer Entwicklung von Autophagosomen bis hin zum Lipofuscin zu sehen. Andere für eine Hypoxie typische Veränderung wie eine Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums fehlen oder sind nur ganz diskret angedeutet.

Schwerere Grade der Zellschädigung werden zusätzlich durch ein intrazelluläres Oedem einzelner Herzmuskelzellen mit Auseinanderdrängen der Elementarfibrillen

gekennzeichnet. Innerhalb dieser wasserreichen Sarkoplasmaanteile ist der Verlauf der Fibrillen oft etwas unregelmäßig. Die Elementarfibrillen werden meist schmaler und gelegentlich spalten sich Filamentbündel ab. Partialnekrosen von Fibrillen, wie sie BÜCHNER u. ONISHI nach kurzzeitiger Sauerstoff-Mangelbeatmung im Tierexperiment beschrieben, sind in den Versuchen nicht sicher zu beobachten. Von ALTMANN wurde bei schwerer Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels der Zelle eine diffuse transmembranale Einwässerung des Hyaloplasmas beschrieben.

Bemerkenswert ist in jedem Fall das Vorkommen von sehr zahlreichen Hyperkontraktionsbändern (Abb. 20) im Bereich der Glanzstreifen. Eine grobe Abschätzung zeigt auch hier keinen Unterschied zwischen beiden Perfusionsmethoden. Derartige hyaline Querbänder der Muskelfasern werden im Myokard nach einer akuten Hypoxie gesehen (BOUCHARDY u. MAJNO, 1974). Es ist jedoch auch bekannt, daß Hyperkontraktionsbänder nach massiver Katecholaminausschüttung zum Beispiel bei Patienten mit einem Phaeochromocytom aufgetreten sind. Von ROBINSON u. Mitarb. (1977) wurden Kontraktionsbänder in den Herzen aller Patienten gesehen, die innerhalb von vier Tagen nach aortokoronaren Bypass-Operationen verstorben waren.



Abb. 20: Hundemyokard (Tier Nr. 12) nach vierstündiger pulsatiler Koronarperfusion (Gewebsentnahme: Septum):

Hyperkontraktionsband (K) in der Nachbarschaft eines Glanzstreifens (G), Unregelmäßigkeit der Sarkomerenfächer glanzstreifen-
nah, unterschiedlich stark ausgeprägtes intrazelluläres Oedem
der Herzmuskelzellen, herdörmige Verminderung des Glykogengehal-
tes, vermehrte Formvariabilität der Mitochondrien, vakuolige De-
generation einzelner Mitochondrien, wenige Lipidtropfen,
(Elektronenmikroskopische Aufnahme, Vergrößerung 4 800 x)

Auch nach ~~Wieder~~durchblutung des Myokards nach temporärer Ischämie entstehen zahlreiche Kontraktionsbänder (JENNINGS u. Mitarb., 1960). In ihrer Pathogenese spielen lokale Überkontraktionen die wesentliche Rolle, wobei endogene oder exogene Katecholamine auslösend wirken können. Von besonderem Interesse wäre die Frage der Reversibilität dieser Veränderungen. Theoretisch bestünden drei Möglichkeiten:

1. Die Hyperkontraktionsbänder lösen sich wieder auf,
2. sie wandeln sich in eine fokale Nekrose um mit anschließendem Abbau durch lysomale Enzyme,
3. die gesamte Herzmuskelzelle wird nekrotisch.

Unseres Wissens gibt es jedoch bisher keine ausführlicheren feinstrukturellen Untersuchungen zu diesem Problem.

STEMMER u. Mitarb. (1975) sowie BRODY u. Mitarb. (1975) kommen aufgrund der Untersuchungen von Myokardbiopsien, die sowohl intraoperativ als auch später postoperativ entnommen wurden, zu dem Ergebnis, daß bei allen zur Zeit geübten Formen der Myokardprotektion mehr oder weniger starke morphologische als auch strukturelle Veränderungen des Myokards auftreten. Die wenigsten Veränderungen fanden sie dann, wenn die Koronarperfusion erhalten blieb und das Herz leerschlug. Sie schränken

jedoch ein, daß die künstlich durchgeführte nicht pulsatile Koronarperfusion den physiologischen Verhältnissen nicht entspricht, schon gar nicht, wenn sie ohne Druck- und Flußkontrollen durchgeführt wird. Die Ursache für die teilweise auftretenden Schäden am Myokard sehen sie einmal in einer ungenügenden Perfusion des gesamten Myokards, zum anderen in einer Umverteilung der Blutversorgung zuungunsten des Subendokards, wie HOTTENROTT u. Mitarb. (1975) es allerdings nur für das hypertrophierte, flimmernde Herz nachwiesen.

/

Die licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen in den durchgeführten Versuchen ergeben übereinstimmend, daß es nach pulsatiler und nicht pulsatiler Perfusion von vier Stunden Dauer zu herdförmigen Veränderungen an allen untersuchten Stellen im Myokard kommt, die mit einer hypoxischen Schädigung morphologisch weitgehend gleichgesetzt werden können. Prädispositionsstellen für das Auftreten dieser Schäden sind nicht festzustellen. Außerhalb dieser fokalen Läsionen ist das Myokard ohne eindrucksvollen pathologischen Befund.

Morphometrische Untersuchungen zur Quantität des interstitiellen Oedems haben keine eindeutige Antwort

auf die Frage zu erbringen vermocht, welches Perfu-
sionsverfahren für das Herz günstiger ist. Zusätz-
liche morphometrische Untersuchungen der Organelen-
veränderungen in den Herzmuskelzellen sind ebenfalls
höchstwahrscheinlich nicht im Stande, diese Frage
zu beantworten, da es nicht ausgeschlossen ist, daß
die Durchströmung des Myokards unter den gewählten
Bedingungen inhomogen ist. Erst bei einer sehr hohen
Zahl von untersuchten Gewebeproben pro Herz würden
quantitative Angaben zu statistisch relevanten Aus-
sagen über den Schweregrad der Schädigung führen. Vor-
ausgehen mußten hier vor allem Perfusionsstudien mit
radioaktiv markierten Substanzen, die einen Einblick
in die Qualität und Homogenität der Myokarddurchblu-
tung zu bestimmten Zeitpunkten gestatten würden.

Zusammenfassend bleibt aus pathologisch-anatomischer
Sicht festzustellen, daß bei subjektiver Abschätzung
des Ausmaßes der Veränderungen die Schädigung am Myokard
nach pulsatiler Perfusion etwas geringer als nach
nicht pulsatiler Perfusion zu sein scheint, objektiv
läßt sich dieser Eindruck jedoch nicht erhärten.

F: Zusammenfassung

Die Auswirkungen einer pulsatilen und nicht pulsatilen Koronarperfusion auf Hämodynamik, Stoffwechsel, Funktion und Morphologie des flimmernden Hundemyokards wurden untersucht und miteinander verglichen, um eine Antwort auf die klinisch wichtige Fragestellung zu geben, welches Perfusionsverfahren eine bessere Myokardprotektion gewährleistet.

Die Untersuchungen wurden an 30 Bastard-Hunden mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation am in situ isolierten Herzen durchgeführt. Eine Rollerpumpe, die wahlweise pulsatil oder nicht pulsatil betrieben werden konnte, wurde für die druckkontrollierte, volumengesteuerte Koronarperfusion verwendet. Der mittlere koronare Perfusionsdruck wurde bei allen Versuchen auf 80 mm Hg festgesetzt. Bei der pulsatilen Koronarperfusion wurde die Pumpenschlagfrequenz auf $100 \cdot \text{min}^{-1}$ eingestellt. Die Versuchsdauer betrug 4 Stunden. Insgesamt kamen 18 Versuche zur Auswertung, wobei 10 dem pulsatilen und 8 dem nicht pulsatilen Kollektiv angehörten.

In der pulsatilen Gruppe betrug die Durchblutung zu Versuchsbeginn $143 \pm 14 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g Myokard}$ und sie stieg bis zu Versuchsende auf $207 \pm 22 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g Myokard}$ an. Bei der nicht pulsatilen Gruppe ergab sich ein

stärkerer Anstieg. Hier betrug die Durchblutung zu Versuchsbeginn 166 ± 10 ml/min $\cdot$ 100g, zu Versuchsende 286 ± 48 ml/min $\cdot$ 100g. Bei gleichem Perfusionsdruck verhielten sich die Widerstände umgekehrt. In der pulsatilen Gruppe lag der Widerstand zu Versuchsbeginn bei $42\,500 \pm 4\,200$ dyn $\cdot$ sec $\cdot$ cm⁻⁵ und fiel dann bis zum Versuchsende auf $30\,300 \pm 4\,00$ dyn $\cdot$ sec $\cdot$ cm⁻⁵ ab, in der nicht pulsatilen Gruppe dagegen fiel der Widerstand von $37\,500 \pm 5\,800$ dyn $\cdot$ sec $\cdot$ cm⁻⁵ auf $23\,600 \pm 4\,400$ dyn $\cdot$ sec $\cdot$ cm⁻⁵ ab.

Bei der pulsatilen Koronarperfusion blieb der Sauerstoffverbrauch des Myokards von Versuchsbeginn bis zum Versuchsende im wesentlichen unverändert. Er lag bei $7,5 \pm 0,9$ ml/min $\cdot$ 100g. Der Sauerstoffverbrauch bei nicht pulsatiler Koronarperfusion stieg dagegen von $7,6 \pm 1,1$ ml/min $\cdot$ 100g zu Versuchsbeginn auf $8,4 \pm 0,7$ ml/min $\cdot$ 100g an. Ähnlich verhielt sich die Lactataufnahme bei beiden Perfusionsverfahren. Sie betrug bei der pulsatilen Perfusion zu Versuchsbeginn $0,085$ mmol/min $\cdot$ 100g, zu Versuchsende $0,084$ mmol/min $\cdot$ 100g, bei der nicht pulsatilen Perfusion $0,082$ mmol/min $\cdot$ 100g zu Versuchsbeginn und $0,092$ mmol/min $\cdot$ 100g zu Versuchsende.

Beide Kollektive zeichneten sich durch eine unterschiedliche Gewichtszunahme der Herzen als Zeichen der

Wassereinlagerung im Verlauf der Perfusion aus.

Während das Herzgewicht in der pulsatil perfundierten Gruppe zu Versuchsende um 21,5 % gegenüber dem Ausgangsgewicht angestiegen war, ergab sich in der nicht pulsatil perfundierten Gruppe eine Zunahme des Herzgewichtes um 32,5 %.

Die myokardiale Dehnbarkeit nahm während pulsatiler Perfusion zwar kontinuierlich ab, blieb jedoch besser erhalten als bei nicht pulsatiler Perfusion, bei der schon nach 60 Minuten eine über den weiteren Zeitablauf gleichbleibend schlechtere Compliance zu messen war.

Die licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen der aus verschiedenen Stellen des Herzens entnommenen Myokardstücke ergaben bei beiden Perfusionsverfahren das Vorhandensein fokaler Schäden, deren Entstehung multifaktiell bedingt sein dürfte. Der subjektive Eindruck einer stärkeren Ausprägung eines interstitiellen Oedems in der nicht pulsatil perfundierten Gruppe im Vergleich zur pulsatil perfundierten Gruppe konnte durch morphometrische Untersuchungen nicht erhärtet werden.

Diese Ergebnisse zeigen, daß die pulsatile Koronarperfusion am flimmernden Myokard gegenüber der nicht pulsatilen Koronarperfusion unterschiedliche Befunde er-

gibt. Diese Unterschiede sind in Bezug auf Durchblutung, koronaren Gefäßwiderstand, Sauerstoff- und Lactatverbrauch nur gering und nicht signifikant, deutlich sind sie in Bezug auf die Wasseraufnahme des Myokards und signifikant in Bezug auf die Änderung der myokardialen Dehnbarkeit.

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen sowie die Morphometrie zeigen keine objektivierbaren Unterschiede zwischen beiden Perfusionsverfahren.

Aus diesen Befunden darf mit größter Zurückhaltung der Schluß gezogen werden, daß die pulsatile Perfusion des flimmernden Myokards Vorteile gegenüber der nicht pulsatilen Perfusion hat.

Die Vorteile der pulsatilen Koronarperfusion erscheinen insgesamt gesehen nicht so ausgeprägt, daß sie ein Abgehen von der methodisch einfachen, klinisch gebräuchlichen nicht pulsatilen Koronarperfusion bei herzchirurgischen Routineoperationen mit kurzen Flimmerperioden rechtfertigen, zumal das methodisch aufwendigere Verfahren der pulsatilen Perfusion zusätzliche Komplikationsmöglichkeiten aufweist.

Beim Vorliegen wirksamer Koronarstenosen muß der Einsatz der pulsatilen Perfusion nach neuen Ergebnissen

aus der Literatur jedoch zumindest diskutiert werden, weil nur mit Hilfe dieses Perfusionsverfahrens eine ausreichende Protektion des poststenotischen Myokardbezirktes gewährleistet sein soll. Bei der Durchführung von Langzeitperfusionen - wie sie sich im Rahmen der assistierten Zirkulation oder bei der Myokardprotektion im Rahmen der Herztransplantation ergeben können - erscheint die Anwendung einer pulsatilen Koronarperfusion nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen dann als vorteilhafter, wenn das Herz flimmert.

G: Abkürzungen

α -HBDH	: alpha-Hydroxybutrat-Dehydrogenase
AVD	: arterio-venöse Differenz
CBF	: koronarer Blutfluß
CK	: Kreatin-Kinase
CK-MB	: Kreatin-Kinase-Isoenzym MB
CPP	: koronarer Perfusionsdruck
$\overline{\text{CPP}}$	: mittlerer koronarer Perfusionsdruck
EKZ	: Extrakorporale Zirkulation
HE	: Hämatoxylin-Eosin
LDH	: Lactat-Dehydrogenase
LVP	: linksventrikulärer Druck
P_{AF}	: Druck in der Arteria femoralis
P_{BAL}	: Ballondruck
$\bar{x}$	: Mittelwert
$s_{\bar{x}}$	: Standardabweichung des Mittelwertes

H: Literaturverzeichnis

Allard, H.R.; H.M. Shizgal; A.R.C. Dobell:
Distribution of myocardial bloodflow during cardio-
pulmonary bypass in normal and hypertrophied left
ventricles.
Surg. Forum 24 (1973) 178

Altmann, H.W.:
Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas.
Die Pathobiosen:
Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1,
S. 419-612. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1955

Anabtawi, I.N.; C.E. Womack; R.G. Ellison:
Thoracic duct lymph flow during pulsatile and non-
pulsatile extracorporeal circulation.
Ann. Thorac. Surg. 2 (1966) 38

Anrep, G.V.; H. Häusler:
Koronardurchblutung.
The effect of changes of the blood-pressure and of
the output of the heart.
J. Physiol. 65 (1928) 357

Arnold, G.; F. Kosche; E. Miessner; A. Neitzert;
W. Lochner:
The importance of the perfusion pressure in the coronary
arteries for the contractility and the oxygen consumption
of the heart.
Pflüger's Arch. 299 (1968) 339

Arts, Th.; J.A.E. Spaan:

Pulse reflection within a pulsatile flow perfusion system.

ESAO, Proceedings, I (1974) 115

Attinger, E.O:

Pulsatile blood flow.

New York: McGraw-Hill 1964

Baird, R.J.; F. Dutkan; M. Okumori; A. de la Rocha;

M.M. Goldbach; T.J. Hill; D.C. MacGregor:

Surgical aspects of regional myocardial blood flow and myocardial pressure.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69 (1975) 17

Barcroft, H:

Observations on the pumping action of the heart.

J. Physiol. 78 (1933) 186

Becker, R.M.; H.M. Shizgal; A.R.C. Dobell:

Distribution of coronary blood flow during cardio-pulmonary bypass in pigs.

Ann. Thorac. Surg. 16 (1973) 228

Bennett, H.S.; J.H. Luft; J.C. Hampton:

Morphological classification of vertebrate blood capillaries.

Ann. J. Physiol. 196 (1959) 381

Björk, V.O:

An artificial heart or cardiopulmonary machine.

Performance in animals.

Lancet 2 (1948) 491

Bolooki, H.L.; A. Sommer; A. Faraldo; A. Ghahramani;

D. Slavin, G.A. Kaiser:

The significance of serum enzyme studies in patients
undergoing direct coronary artery surgery.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 65 (1973) 863

Borchard, F:

The adrenergic nerves of the normal and hypertrophied
heart.

in: Normal and Pathological Anatomy, Vol. 33

Edited by W. Bargmann and W. Doerr

Stuttgart: Thieme 1978

Bourchardy, B; G. Majno:

Histopathology of early myocardial infarcts.

A new approach.

Am. J. Pathol. 74 (1974) 301

Boucher J.K.; L.W. Rudy Jr.; L.H. Edmunds Jr:

Organ blood flow during pulsatile cardiopulmonary
bypass.

J. Appl. Physiol. 36 (1974) 86

Brazier, T.; W. Cooper; T.V. Maloney; G. Buckberg:

The adequacy of myocardial oxygen delivery in acute
normovolaemic anemia.

Surgery 75 (1974) 508

Brazier, J.R.; N. Cooper; D.H. McConnell; G.D. Buckberg:
Studies of the effect of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass.

III. Effects of temperature, time, and perfusion pressure in fibrillating hearts.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 (1977) 102

Bretschneider, H.J.; E. Kanzow; U. Bernard:

Über den kritischen Wert und die physiologische Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung des venösen Coronarblutes.

Pflüger's Arch. ges. Physiol. 264 (1957) 399

Bretschneider, H.J.:

Sauerstoffbedarf und -versorgung des Herzmuskels.

Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 27 (1961) 32

Brisse, B.; H. Dittrich; F. Bender; J. Bacher;

H.E. Scherer:

Verlaufskontrollen von CK-MB und CPK nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation und nach Herzinfarkten.

Herz/Kreisla. 10 (1978) 12

Brody, W.R.; B.A. Reitz; M.J. Andrews; W.C. Roberts;

L.L. Michaelis:

Long-term morphologic and hemodynamic evaluation of the left ventricle after cardiopulmonary bypass.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 (1975) 1073

Buckberg, G.D.; C.E. Hottenrott:

Ventricular fibrillation:

Its effect on myocardial flow, distribution and performance.

Ann. Thorac. Surg. 20 (1975) 76

Büchner, F.:

Allgemeine Pathologie.

5. Auflage; München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg
1966

Büchner, F.; S. Onishi:

Der Herzmuskel bei akuter Koronarinsuffizienz im
elektronenmikroskopischen Bild. Monographie.

München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1968.

Carey, J.S.:

Cardiovascular response to acute hemodilation.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 61 (1971) 103

Celis, A.; A. Mena; H.D. Castillo:

Experimental lymphography in cardiac arrest,
electrical ventricular fibrillation and deep hypothermia.

Acta Radiol. (Diagn.) (Stockh.) 10 (1970) 465

Ciardullo R.; H.V. Schaff; J.T. Flaherty, V.L. Gott:

A new method of producing pulsatile flow during cardio-
pulmonary bypass using a standard roller pump.

J. Cardiovasc. Surg. 72 (1976) 585

Ciardullo, R.C.; H.V. Schaff; J.T. Flaherty;
J.S. Donahoo; V.L. Gott:

Comparison of regional myocardial blood flow and
metabolism distal to a critical coronary stenosis
in the fibrillating heart during alternate periods
of pulsatile and nonpulsatile perfusion.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75 (1978) 193

Cooley, D.C.:

Myocardial preservation.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 (1975) 1026

Cooper, J.D.; M.D. Maeda; E. Lowenstein:

Lung water accumulation with acute hemodilation
in dogs.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 69 (1975) 957

Cox, J.L.; R.W. Anderson; H.I. Pass; W.D. Currie;
Ch.R. Roe; E. Mikat; A.S. Wechsler; D.C. Sabiston Jr.:

The safety of induced ventricular fibrillation during
cardiopulmonary bypass in nonhypertrophied hearts.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 74 (1977) 423

Cross, C.E.; P.A. Reiben; P.F. Salisbury:

Influence of coronary perfusion and myocardial edema
on pressure-volume diagram of left ventricle.

Am. J. Physiol. 201 (1961) 102

Dale, H.H.; E.H.J. Schuster:

A double perfusion pump.

J. Physiol. 64 (1927) 356

Dalton, M.L.; R.T. McCarty; K.E. Woodward; T.G. Barila:

The Army artificial heart pump.

II. Comparison of pulsatile and non-pulsatile flow.

Surgery 58 (1965) 840

Dalton, M.L.Jr.; E.C. Mosley; K.E. Woodward; T.G. Barila:

The effect of pulsatile flow on renal blood flow during extracorporeal circulation.

J. Surg. Res. 5 (1965) 127

De Bakey, M.E.:

A simple continuous-flow blood transfusion instrument.

New Orleans M. & S.J. 87 (1934) 386

De Langen, C.D.:

Blood pressure, pulse pressure and tissue flow.

Cardiologia 33 (1958) 249

De Langen C.D.:

Die klinische Bedeutung der Pulsdruckamplitude.

Munch. Med. Wschr. 47 (1959) 2132

de la Rocha:

Diskussionsbemerkung zu:

Buckberg et al.: Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64 (1972) 669

Döring, V.; N. Bleese; D. Steiner:

Das Kreatinkinase-Isoenzym CK-MB:

Ein Diagnostikum für Myokardinfarkte nach Herzoperationen.

Thoraxchirurgie 26 (1978) 331

Dunn, J.; M.M. Kirsh; J. Harness; M. Carroll;

J. Straker; H. Sloan:

Hemodynamic, metabolic and hematologic effects of pulsatile cardiopulmonary bypass.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68 (1974) 138

Ead, H.W.; J.H. Green; E. Neil:

A comparison of the effects of pulsatile and non-pulsatile blood flow through the carotid sinus on the reflexogenic activity of the sinus baroreceptors in the cat.

J. Physiol. (Lond.) 118 (1952) 509

Embley, E.H.; C.J. Martin:

The action of anaesthetic quantities of chloroform upon the blood vessels of the bowel and kidney: With an account of an artificial circulation apparatus.

J. Physiol. 32 (1905) 147

Erdmann, A.J.; G.A. Geffin; L.V. Barrett; M.J. Buckley;
W.G. Austen; E. Lowenstein:

Increased myocardial water content with acute ringer's
lactate (RL) hemodilution in dogs.

Circulation 50 (1974) 18 (Suppl. II).

German, J.C.; G.S. Chalmers; J. Hirai:

Comparison of non-pulsatile and pulsatile extracorporeal
circulation on renal tissue perfusion.

Chest 61 (1972) 65

Ghidoni, J.J.; D. Liotta; H. Thomas:

Massive subendocardial damage accompanying prolonged
ventricular fibrillation.

Am. J. Path. 56 (1969) 15

Gibbs, O.S.:

An artificial heart.

J. Pharmacol. & Exp. Ther. 38 (1930) 197

Giron, F.; W.C. Birtwell; H.S. Soroff; R.A. Deterling Jr.:

Hemodynamic effects of pulsatile and non pulsatile flow.

Arch. Surg. 93 (1966) 802

Glenn, W.W.L.; W.H. Sewell Jr.:

Experimental cardiac surgery. IV. Prevention of air
embolism in open heart surgery:

Repair of interauricular septal defects.

Surgery 34 (1953) 195

Glenn, W.W.L.; A.L. Toole; E. Longo; M. Hume;
T.O. Gentsch:

Induced fibrillatory arrest in open heart surgery.
New Engl. J. Med. 262 (1960) 852

Goodyer, A.V.N.; W.W.L. Glenn:

Relation of arterial pulse pressure to renal
function.

Am. J. Physiol. 167 (1951) 689

Gregg, D.E.; L.C. Fisher:

Blood supply to the heart.

In: Handbook of Physiology, Bd. II. Am. Physiol. Soc.
Washington 1963

Grover, F.L.; J.G. Fewel; J.J. Ghidoni; J.B. Norton;
K.V. Arom; J.K. Trinkle:

Effects of ventricular fibrillation on coronary blood
flow and myocardial metabolism.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 (1977) 616

Habal, S.M.; M.B. Weiss; H.M. Spotnitz; E.N. Parodi;
M. Wolff; P.J. Cannon; B.F. Hoffman; J.R. Malm:

Effects of pulsatile and non pulsatile coronary per-
fusion on performance of the canine left ventricle.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 72 (1976) 742

Hagl, W.; K.L. Neuhaus; J.R. Hinglais; N. Mayr;
H. Meisner; F. Sebening:

Der Einfluß des koronaren Perfusionsdruckes auf die
Druck-Volumenbeziehung und die Kontraktilität des
linken Ventrikels.

Thoraxchirurgie 22 (1974) 300

Halley, M.M.; K. Reemtsma; O. Creech Jr.:

Cerebral blood flow, metabolism, and brain volume
in extracorporeal circulation.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 36 (1958) 506

Hamel, G.:

Die Bedeutung des Pulses für den Blutstrom.

Ztschr. Biol. (1898) 474

Hammouda, M.; B. Kinosita:

The coronary circulation in the isolated heart.

J. Physiol. 61 (1926) 615

Hausamen, T.U.; R. Poche:

Die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach ein-
maligen und wiederholten Unterdruckverhalten.

Vern. Arch. path. Anat. 339 (1965) 212

Held, K.; W. Niedermeyer; U. Gottstein:

Die Hirndurchblutung bei nicht-pulsierender Perfusion.

I. Der Einfluß der Gleichdruckperfusion auf die zere-
brale Zirkulationsgröße und den zerebralen Sauerstoff-
verbrauch bei unterschiedlich langer Perfusionsdauer.

Zschr. f. Kreislaufforsch. 60 (1970) 336

Hagl, W.; K.L. Neuhaus; J.R. Hinglais; N. Mayr;
H. Meisner; F. Sebening:

Der Einfluß des koronaren Perfusionsdruckes auf die
Druck-Volumenbeziehung und die Kontraktilität des
linken Ventrikels.

Thoraxchirurgie 22 (1974) 300

Halley, M.M.; K. Reemtsma; O. Creech Jr.:

Cerebral blood flow, metabolism, and brain volume
in extracorporeal circulation.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 36 (1958) 506

Hamel, G.:

Die Bedeutung des Pulses für den Blutstrom.

Ztschr. Biol. (1898) 474

Hammouda, M.; B. Kinoshita:

The coronary circulation in the isolated heart.

J. Physiol. 61 (1926) 615

Hausamen, T.U.; R. Poche:

Die Ultrastruktur des Herzmuskels der Ratte nach ein-
maligen und wiederholten Unterdruckverhalten.

Vern. Arch. path. Anat. 339 (1965) 212

Held, K.; W. Niedermeyer; U. Gottstein:

Die Hirndurchblutung bei nicht-pulsierender Perfusion.

I. Der Einfluß der Gleichdruckperfusion auf die zere-
brale Zirkulationsgröße und den zerebralen Sauerstoff-
verbrauch bei unterschiedlich langer Perfusionsdauer.

Zschr. f. Kreislaufforsch. 60 (1970) 336

Hilton, R.; F. Eichholtz:

The influence of chemical factors on coronary circulation.

J. Physiol. (Lond.) 59 (1925) 413

Hirche, H.J.; W. Lochner:

Messung der Durchblutung und der Blutfüllung des coronaren Gefäßbettes mit der Teststoffinjektionsmethode am narkotisierten Hund bei geschlossenem Thorax.

Pflüger's Arch. ges. Physiol. 274 (1962) 624

Hirche, H.J.:

Regulation der Substrataufnahme des Herzens.

In: Reindell, Keul u. Doll, Herzinsuffizienz.

Stuttgart; Thieme 1968

Hooker, D.R.:

Study on isolated kidney:

influence of pulse pressure on renal function.

Am. J. Physiol. 27 (1910) 24

Hoffmeister, H.E.; H. Kreuzer; W. Schoeppe:

Der Sauerstoffverbrauch des stillstehenden, des leerschlagenden und des flimmernden Herzens.

Pflüger's Arch. 269 (1959) 194

Hooker, D.R.; N.D. Kehar:

Carbohydrate metabolism of the heart during ventricular fibrillation.

Am. J. Physiol. 105 (1933) 246

Hottenrott, C.E.; B. Towers; H.G. Kurkji;
J.V. Maloney; G. Buckberg:

The hazard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardiopulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 (1973) 742

Hottenrott, C.E.; J.V. Maloney; G. Buckberg:
Studies of the effects of ventricular fibrillation on the adequacy of regional myocardial flow
I. Electrical vs. spontaneous fibrillation.
J. Thorac Cardiovasc. Surg. 68 (1974) 615

Isom, O.W.; N.D. Kutin; E.A. Falk; F.C. Spencer:
Patterns of myocardial metabolism during cardiopulmonary bypass and coronary perfusion.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 66 (1973) 705

Issekutz, B. von:
Beiträge zur Wirkung des Insulins, II. Mitteilung:
Insulin-Adrenalin Antagonismus.
Biochem. Ztschr. 183 (1927) 283

Jacobj, C.:
Apparat zur Durchblutung isolierter überlebender Organe.
Arch. f. exp. Path. 26 (1890) 388

Jacobj, C.:

Ein Beitrag zur Technik der künstlichen Durchblutung überlebender Organe.

Arch. f. exp. Path. 36 (1895) 330

Jacobs, G.; F. Kleinschmidt; L. Benesch;

W. Lenz; C. Uhlig; F. Huth:

Tierexperimentelle Untersuchungen des kardialen Lymphgefäßsystems.

Thoraxchirurgie 24 (1976) 453

Jacobs, L.A.; E.H. Klopp; W. Seamone; S.R. Topaz;

V.L. Gott:

Improved organ function during cardiopulmonary bypass with a roller pump modified to deliver pulsatile flow.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 58 (1969) 703

Jennings, R.B.; H.M. Sommers; G.A. Smyth:

Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog.

Arch. Path. 70 (1960) 68

Kenner Th.:

The dynamics of pulsatile flow in the coronary arteries.

Pflüger's Arch. 310 (1969) 22

Kohlstaed, K.G.; I.H. Page:

Liberation of renin by perfusion of kidneys
following reduction of pulse pressure.

J. Exp. Med. 72 (1940) 201

Kreuzer, H.; W. Schoeppe:

Das Verhalten des Druckes in der Herzwand.

Pfluger's Arch. 278 (1963) 181

Krian, A.; W. Bircks; H.D. Schulte:

Zur Aussagekraft postoperativer Serum-Enzym-Bestimmun-
gen nach kardiochirurgischen Eingriffen.

Thoraxchirurgie 26 (1978) 325

Laks, H.; J. Standeven; O. Blair; J. Hahn; M. Jellinek;
V.L. Willman:

The effects of cardiopulmonary bypass with cristalloid
and colloid hemodilatation on myocardial extravascular
water.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73 (1977) 129

Laszt, L.; A. Müller:

Der myokardiale Druck.

Helv. Physiol. Acta 16 (1958) 88

Lewis, F.; J.D. Coffman; D.E. Gregg:

Effect of heart rate and intracoronary isoproterenol, levarterenol and epinephrine on coronary flow and resistance.

Circ. Res. 9 (1961) 89

Littlefield, J.B.; E.M. Lowicki; W.H. Muller:

Experimental left coronary artery perfusion through an aortotomy during cardio-pulmonary bypass.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 40 (1960) 685

Litwak, R.S.; R.A. Jurador; S.B. Lokbon; B.A. Mitchell;

M. Kahn; S. Berger; M.K. Estioko; L. Aledot:

Perfusion without donor blood.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 64 (1972) 714

Lochner W.:

Herz.

In: E. Schütz: Physiologie des Kreislaufs Bd. 1,

Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1971

Luft, J.H.:

Improvements in epoxy resin embedding methods.

J. Biophys. Biochem. Cytol. 9 (1961) 409

McGoon, D.C.:

Myocardial preservation.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 (1975) 1025

McMaster, P.D.; R.J. Parsons:

The effect of the pulse on the spread of
substances through tissues.

J. Exp. Med. 68 (1938) 377

Maddoux, G.; G. Pappas; M. Jenkins; D. Battock;

R. Trow; S.C. Smith Jr.; P. Stelle:

Effect of pulsatile and non pulsatile flow during
cardiopulmonary bypass in left ventricular ejection
fraction early after aortocoronary bypass surgery.

Am. J. Cardiol. 37 (1976) 1000

Mandelbaum I.; J. Berry; M. Silbert; W. H. Burns;
C. Rothe:

Regional blood flow during pulsatile and non pul-
satile perfusion.

Arch. Surg. 91 (1965) 771

Mandelbaum, I.; W.H. Burns:

Pulsatile and non pulsatile blood flow.

J.A.M.A. 191 (1965) 657

Many, M.; W.C. Birtwell; F. Giron; H. Wise;

H.S. Soroff; R.A. Deterling Jr.:

The effect of pulse wave pattern on renal function.

Tr. Am. Soc. Artifidial Int. Organs 13 (1967) 157

Many, M.; H.S. Soroff; W.C. Birtwell; F. Giron;
H. Wise; R.A. Deterling Jr.:

The physiologic role of pulsatile and non pulsatile
blood flow II: Effects on renal functions.

Arch. Surg. 95 (1967) 762

Many, M.; H.S. Soroff; W.C. Birtwell; R.A. Deterling Jr.:
Effect of bilateral renal artery depulsation on renin
levels.

Surg. Forum 19 (1968) 387

Many, M.; H.S. Soroff; W.C. Birtwell; H.M. Wise;
R.A. Deterling Jr.:

The physiologic role of pulsatile and non pulsatile
blood flow.

III: Effects of unilateral renal artery depulsation.

Arch. Surg. 97 (1978) 917

Matsumoto, T.; C.C. Wolferth Jr.; M.H. Perlman:
Effects of pulsatile and non pulsatile perfusion upon
cerebral and conjunctival microcirculation in dogs.
Am. Surg. 37 (1971) 61

Mavroudis, C.:

To pulse or not to pulse.

Ann. Thorac. Surg. 25 (1978) 259

Meessen, H.:

Morphologische Grundlagen der akuten und chronischen
Herzinsuffizienz.

Verh. Dtsch. Ges. Path. 51 (1967) 31

Milnor, W.R.:

Pulsatile blood flow.

New Eng. J. Med. 287 (1972) 27

Moore, C.H.; F. T. Gordon; J.A. Allums; T.J. Reeves;
T.A. Lombardo; G.W. Barclay; A.B. Brady; R.L. Sweet:
Diagnosis of perioperative myocardial infarction after
coronary artery bypass.

Ann. Thorac. Surg. 24 (1977) 323

Moore, W.Y.; D.R. Kahn; M.M. Kirsh; O. Gago;
E.A. Carr Jr.; G.D. Abrams; J. Dufek; H. Sloan:
Mechanical support of the circulation by a modified
pulsatile roller pump.

Ann. Thorac. Surg. 12 (1971) 262

Moore, W.Y.; J.P. Hannon; J. Crum; D. Willfort;
W.G. Rodkey; J.W. Geasling:
Coronary flow distribution and dynamics during
continuous and pulsatile extracorporeal circulation
in the pig.

Ann. Thorac. Surg. 24 (1977) 582

Mukherjee, N.D.; A.V. Beran; J. Hirai; A. Wakabayashi;
D.R. Sperling; W.F. Taylor; J.E. Connolly:
In vivo determination of renal tissue oxygenation during
pulsatile and non pulsatile left heart bypass.

Ann. Thorac. Surg. 15 (1973) 354

Najafi, H.; D. Henson; W.S. Dye; H. Javid;
J.A. Hunter; R. Callaghan; R. Eisenstein; O.C. Julian:
Left ventricular hemorrhagic necrosis.
Ann. Thorac. Surg. 7 (1969) 550

Nakayama, K.; T. Tamiya; K. Yamamoto; T. Izumi;
Sh. Akimoto; S. Hashizume; T. Iimori; M. Odaka;
Ch. Yazawa:
High-amplitude pulsatile pump in extracorporeal cir-
culation with particular reference to hemodynamics.
Surgery 54 (1963) 798

Neutze, J.M.; M.J. Drakeley; B.G. Barratt-Boyes;
K. Hubbert:
Serum enzymes after cardiac surgery using cardio-
pulmonary bypass.
Am. Heart J. 88 (1974) 425

Paquet, K.J.
Hemodynamic studies on normothermic perfusion of the
isolated pig kidney with pulsatile and non pulsatile
flows.
J. Cardiovasc. Surg. 1 (1969) 45

Parsons, R.J.; Ph. D. McMaster:
The effect of the pulse upon the formation and flow
of lymph.
J. Exp. Med. 68 (1938) 353

Paul, M.H.; E.O. Theilen; D.E. Gregg; J.B. Marsh;
G.G. Casten:

Cardiac metabolism in experimental ventricular
fibrillation.

Circ. Res. 11 (1954) 573

Raff, W.K.:

Die mechanische Wirkung der Herzkontraktion und des
intraventrikulären Druckes auf den Coronarwiderstand.
Untersuchungen zur extravasalen Komponente des Coronar-
widerstandes.

Habilitationsschrift, Düsseldorf 1972

Ray, J.F.; D.A. Tewksbury; W.O. Meyers; F.J. Wenzel;
R.D. Sautter:

Can the frequency of myocardial infarction be reduced
during coronary artery operations ?

Ann. Thorac. Surg. 23 (1977) 14

Reis, R.L.; L.H. Cohn; A. G. Morrow:

Effects of induced ventricular fibrillation on ventri-
cular performance and cardiac metabolism.

Circulation 35 (1967) 234 (Suppl. I)

Reis, R.L.:

Diskussionsbemerkung zu: Hottenrott, C.; G.D. Buckberg;
J.V. Maloney Jr.

The effects of ventricular fibrillation on the distribution
and adequacy of coronary blood flow.

Surg. Forum 23 (1972) 200

Reuben, C.F.; H.M. Snigh; A.J. Tector; J.P. Kampine;
R.J. Flemma; D. Lepley Jr.:

The dynamics of subendocardial flow during cardio-
pulmonary bypass.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 (1975) 989

Ritter, E.R.:

Pressure/ flow relations in the kidney:
alleged effects of pulse pressure.

Am. J. Physiol. 168 (1952) 480

Robinson, M.J.; R. Lam; A.R. Morales:

Myocardial alterations associated with aortocoronary
saphenous vein bypass.

Am. J. Clin. Path. 68 (1977) 721

Sabiston, D.C.; D.E. Gregg:

Effect of cardiac contraction on coronary blood flow.
Circulation 15 (1957) 14

Salerno, T.A.; H.M. Shizgal; A. R.C. Dobell:

Blood flow with roller versus pulsatile pump during
cardiopulmonary bypass in hypertrophied hearts.

Surg. Forum 25 (1974) 141

Salisbury, P.F.; C.E. Cross; P.A. Riben:

Distensibility and water content of heart muscle before
and after injury.

Circ. Res. 8 (1960) 788

Salisbury, P.F.; C.E. Cross; K. Katsuhara;
P.A. Riben:

Factors which initiate or influence edema in the
isolated dog's heart.

Circ. Res. 9 (1961) 601

Sarin, C.L.; W. O. Nickel:

Hemodynamics of coronary circulation during ventri-
cular fibrillation.

Surgery 75 (1974) 442

Satter, P.:

Das Blutvolumen beim extrakorporalen Kreislauf.

Thoraxchirurgie 17 (1969) 396

Senning, A.:

Ventricular fibrillation during extracorporeal cir-
culation used as method to prevent air embolisms
and to facilitate intracardiac operations.

Acta chir. Scand. 171 (1952) 1

Senning, A.:

Klinische und experimentelle Erfahrungen bei der selek-
tiven Coronarperfusion.

Langenbecks Arch. Chir. 319 (1967) 631

Sewell, W.H. Jr.; W.W.L. Glenn:

Experimental cardiac surgery.

I. observation on the action of a pump designed to shunt the venous blood past the right heart directly into the pulmonary artery.

Surgery 28 (1950) 474

Shepard, R.B.; J.W. Kirklin:

Relation of pulsatile flow to oxygen consumption and other variables during cardiopulmonary bypass.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 58 (1969) 694

Ssentjurin, B.S.:

Über die Wirkung von Giften auf die Gefäße des isolierten Ohrs bei konstantem und pulsierendem Flüssigkeitsstrom.

Pflüger's Arch. ges. Physiol. 215 (1927) 638

Steed, D.L.; D.M. Follette; R.P. Foglia; J.V. Maloney; G.D. Buckberg:

Effects of pulsatile assistance and non-pulsatile flow on subendocardial perfusion during cardiopulmonary bypass.

Ann. Thorac. Surg. 26 (1978) 133

Stemmer, E.A.; J. Ikonjo; W.S. Aronow; W. Thibault; P. McCart; J.E. Connolly:

Preservation of myocardial ultrastructure.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70 (1975) 666

Struck, W.; W. Schraut; F. Sebening:
Die Leberschädigung bei Eingriffen am Herzen mit
extrakorporaler Zirkulation.
Thoraxchirurgie 21 (1973) 351

Taira, A.; Y. Morishita; K. Arikawa; K. Murata;
Y. Hamada; H. Akita:
Flow velocity of cardiac lymph and contractility
of the heart:
An experimental study.
Ann. Thorac. Surg. 23 (1977) 230

Taylor, K.M.; W.H. Bain; K.J. Maxted; M.M. Hutton;
W.Y. McNab; P.K. Caves:
Comparative studies of pulsatile and non pulsatile
flow during cardiopulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75 (1978) 569

Themann, H.:
Elektronenoptische Untersuchungen über das Glykogen
im Zellstoffwechsel.
Veröfftl. Morphol. Path., H. 66, Stuttgart 1963

Trinkle, J.K.; N.E. Helton; R.E. Wood; L.R. Bryant:
Metabolic comparison of a new pulsatile pump and a
roller pump for cardiopulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 58 (1969) 562

Trinkle, J.K.; N.E. Helton; L.R. Bryant; W.O. Griffen:
Pulsatile cardiopulmonary bypass, clinical evaluation.
Surgery 68 (1970) 1074

Utley, J.R.; G.B. Michalsky; L.R. Bryant; J. Mobin-
Uddin; H.E. McKean:
Determinants of myocardial water content during cardio-
pulmonary bypass.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68 (1974) 8

Vasko, K.A.; R.A. DeWall; E.L. Stanley; E.H. Krause:
Total body extracorporeal pumping with pulsatility.
Tr. Am. Soc. Artificial Int. Organs 27 (1971) 207

Wakabayashi, A.; T. Kubo; Ph. Gilman; W.F. Zuber;
J.E. Connolly:
Pulsatile pressure-regulated coronary perfusion during
ventricular fibrillation.
Arch. Surg. 105 (1972) 36

Waldenström, A.P.; A.C. Hjalmarson; L. Thorsell:
A possible role of noradrenaline in the development
of myocardial infarction.
Am. Heart J. 95 (1978) 43

Wernet, P.; O. Giersberg; I. Hagemann; H.J. Bretschneider:
Faktoren der Koronarperfusion beim entlasteten Herzen.
Thoraxchirurgie 17 (1969) 361

Weselowski, S.A.; L.R. Sauvage; R.D. Pinc:

Extracorporeal circulation:

The role of the pulse in maintenance of systemic
circulation during heart-lung bypass.

Surgery 37 (1955) 663

Wilkins, H.; W. Regelson; F.S. Hoffmeister:

The physiologic importance of pulsatile blood flow.

New Eng. J. Med. 267 (1962) 443

Wright, G.; J.M. Sanderson:

Brain damage and mortality in dogs following pulsa-
tile and non-pulsatile blood flow in extracorporeal
circulation.

Thorax 27 (1972) 738

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. W. Bircks,
für die Überlassung des Themas
sowie für die Beratung und Unter-
stützung bei der Erstellung der
Arbeit,

Herrn Prof. Dr. med. G. Arnold,
in dessen Institut die Experimente
durchgeführt wurden, für die vielen
Hinweise bei der praktischen Durch-
führung der Versuche sowie für seine
Ratschläge und Hilfen bei der Zusam-
menstellung der Arbeit,

Herrn Apotheker W. Steven,
für die Hilfe bei der Auswertung der
Befunde,

Herrn Priv. Dozent Dr. H. Frenzel
für die Begutachtung der licht-,
elektronenmikroskopischen und morpho-
metrischen Befunde,

Herrn E. Godehardt für die statistische
Beratung,

den Damen Holtermann, Rummel, Tiefenthal,
Walter und den Herren
Güttler und Vesper für ihre nimmermüde
praktische Hilfe,

der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 30)
für ihre finanzielle Unterstützung.

